

Sub redacția

EUGEN PASCAL CIOFU

CARMEN CIOFU

PEDIATRIA

TRATAT

Ediția I



Editura Medicală

ISBN 973-39-0428-7

Lei 700 000

PEDIATRIE

TRATAT

Sub redacția Prof. Dr. EUGEN PASCAL CIOFU
Dr. CARMEN CIOFU

ediția I



EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI, 2001

Cuprins

PREFAȚĂ	11
PEDIATRIA LA ÎNCEPUTUL MILENIULUI TREI	35
EUGEN PASCAL CIOFU	
CAPITOLUL 1	
PEDIATRIE SOCIALĂ	39
ADRIAN GEORGESCU	
CAPITOLUL 2	
PEDIATRIE PREVENTIVĂ	45
ADRIAN GEORGESCU	
Profilaxia primară	45
Perspective în vaccinologie	56
Profilaxia secundară și terțiară	57
CAPITOLUL 3	
DILEME ETICE ÎN PEDIATRIE	59
CARMEN CIOFU	
CAPITOLUL 4	
CREȘTERE ȘI DEZVOLTARE	65
ADRIAN GEORGESCU	
CAPITOLUL 5	
NUTRIȚIE ȘI ALIMENTAȚIE	87
CARMEN CIOFU	
Principii de nutriție la sugar și copil	87
Necesarul de apă	87
Necesarul de calorii (aportul energetic)	87
Necesarul de proteine	88
Necesarul de hidrați de carbon	89
Necesarul de lipide	89
Necesarul de electroliți și oligoelemente	90
Necesarul de vitamine	92
Alimentația sugarului și copilului mic	93
Compoziția laptelui uman	93
Compoziția formulelor de lapte pentru sugari	96
Tipuri de formule pentru sugari	98
Formule de start	99
Formule de continuare	99
Formule speciale	99
Diversificarea alimentației	106
Tehnica alimentației copilului sănătos și bolnav	107
Alimentația la sân	107
Alimentația cu biberonul	108
Alimentația cu lingurița	109
Alimentația cu sonda nazogastrică	110
Alimentația parenterală	111

Nutriția și alimentația școlarului și adolescentului	112
DAN MORARU	
CAPITOLUL 6	
TULBURĂRI DE NUTRIȚIE ȘI BOLI ASOCIATE	115
Malnutriția	115
EMIL TOMESCU	
Importanța malnutriției în patologia copilului	115
Terminologie. Definirea conceptului	115
Cauze de malnutriție	116
Aprecieră cantitativă a stării de nutriție a unui copil	117
Metode	117
Forme clinice de malnutriție	118
Patogenia malnutriției	120
Diagnosticul malnutriției	123
Tratamentul malnutriției	124
Obezitatea	126
CARMEN CIOFU	
Rahitismul și dezvoltarea osoasă la copil	130
EUGEN PASCAL CIOFU	
Rahitismul carential (comun)	134
CAPITOLUL 7	
BOLILE NOU-NĂSCUTULUI	143
CARMEN CIOFU	
Evaluarea nou-născutului la naștere	143
Scorul Apgar	143
Reanimarea nou-născutului în sala de naștere	144
Nou-născutul cu risc	147
Nou-născutul cu greutate mică la naștere	148
Prematuritatea	148
Dismaturitatea	149
Prematurul cu greutate foarte mică la naștere	150
Nou-născutul cu greutate mare la naștere (macrosomia)	152
Sindromul de postmaturitate	153
Asfixia perinatală	153
Hemoragia meningocerebrală la nou-născut (HMC)	155
Hemoragia meningocerebrală la prematuri	156
Hemoragia meningocerebrală la nou-născutul la termen	158
Convulsii neonatale	159
Sindromul de detresă respiratorie idiopatică a nou-născutului (boala membranelor hialine)	161
MIRCEA NANULESCU	
Crizele de apnee	163
CARMEN CIOFU	
Sindromul aspirației de meconiu	164
Infecția bacteriană perinatală	165
Infecția virală perinatală	173
Boala incluziilor citomegalice (BIC)	174
Rubeola congenitală	174
Infecția HIV	175
Infecția cu virus herpetic	175
Infecția cu virusurile hepatitice	175
Alte infecții transmise vertical	176
Sifilisul congenital	176
Toxoplasmoza congenitală	177

Enterocolita ulceronecrotică (EUN)	178
Șocul neonatal	181
Icterul neonatal	182
Icterul comun al nou-născutului	182
Icterul nou-născutului alimentat cu lapte de femeie	184
Icterul hemolitic prin izoimunizare Rh (boala hemolitică izoimună a nou-născutului, eritroblastoză fetală)	184
Icterul hemolitic prin izoimunizare AB0	188
Retinopatia prin prematuritate (ROP)	189
Probleme hematologice	190
Probleme metabolice	193
CAPITOLUL 8	
BOLILE APARATULUI RESPIRATOR	197
Dezvoltarea prenatală și postnatală a aparatului respirator	197
IOAN CERNĂTESCU	
Malformațiile aparatului respirator	200
CARMEN ZĂPUCIOIU	
Infecții ale căilor respiratorii superioare	206
IOAN MUNTEAN, OANA MĂRGINEAN	
Rinofaringita acută (guturaiul, coriza, rinita acută)	206
Rinita alergică	208
Rinita nealergică	209
Sinuzita	210
Angina acută (amigdalita acută, tonsilita, faringita acută)	212
Angina acută streptococică	212
Angina Plaut-Vincent	213
Otite medii	214
Laringite	216
Epiglotita	217
Crupul	217
Pseudocrupul (laringita striduloasă sau crupul spasmodic)	218
Corpi străini intrabronșici	221
CARMEN ZĂPUCIOIU	
Pneumonii	222
MIRCEA NANULESCU	
Pneumonii bacteriene	226
Pneumonii virale	233
Pneumonia cu Pneumocystis carinii	235
IOAN GHERGHINA	
Supurații bronhopulmonare	243
CARMEN ZĂPUCIOIU	
Bronșiectazia	243
Abcesul pulmonar	245
Gangrena pulmonară	247
Bolile pleurei	249
CARMEN ZĂPUCIOIU	
Pleurezii	249
Pleurezia uscată (pleurita)	249
Pleurezia serofibrinoasă	249
Pleurezia purulentă (empiemul pleural)	250
Pneumotoraxul	253
Chilotoraxul	254
Hidrotoraxul	254
Hemotoraxul	255

Bronșiolita acută	255
IOAN CERNĂTESCU	
Tusea cronică persistentă la copil	260
IOAN CERNĂTESCU	
Wheezingul persistent, recurent la copil	262
IOAN CERNĂTESCU	
Astmul bronșic la copil	266
NICOLETA BĂSCĂ	
Astmul sugarului	274
IOAN CERNĂTESCU	
Dischinezia ciliară primară (DCP)	277
IOAN CERNĂTESCU	
Fibroze pulmonare	279
IOAN MUNTEAN, OANA MĂRGINEAN	
Fibroza difuză interstițială idiopatică (sindromul Hamman-Rich)	280
Boala pulmonară cronică (BCP) a prematurului	280
EUGEN PASCAL CIOFU	
Hemosideroza pulmonară (HP)	282
EUGEN PASCAL CIOFU	
Hemosideroza pulmonară idiopatică (HPI)	283
Hemosideroza pulmonară primitivă cu hipersensibilitate la laptele de vacă (sindromul Heiner)	284
Hemosideroza pulmonară primitivă asociată cu miocardită	285
Hemosideroza pulmonară primitivă asociată cu glomerulonefrită acută (sin- dromul Goodpasture)	285
CAPITOLUL 9	
BOLILE APARATULUI CARDIOVASCULAR	287
Dezvoltarea prenatală a sistemului cardiovascular	287
CARMEN CIOFU	
Morfogeneza	287
Dezvoltarea sistemului de conducere intracardiac	291
Gene de morfogeneza și factori de creștere ai cordului embrionar	291
Circulația fetală	292
Circulația postnatală	292
Malformații congenitale de cord	293
CARMEN CIOFU	
Epidemiologia malformațiilor congenitale de cord	293
A. Comunicarea anormală între circulația sistemică și cea pulmonară (șunt stânga-dreapta)	294
Defectul septal atrial (DSA)	294
Defectul septal ventricular (DSV)	296
Canalul atrioventricular (CAV) (defectul septal atrioventricular)	299
Persistența canalului arterial (PCA)	300
B. Anomalii ale tractului de ieșire din ventriculul stâng	302
Stenoza aortică valvulară (SA)	302
Stenoza aortică supravalvulară (SASV) și sindromul Williams	304
Coarctația de aortă (CoA)	306
Sindromul de cord stâng hipoplasic	308
C. Anomalii ale tractului de ieșire din ventriculul drept	309
Stenoza pulmonară valvulară izolată (SP)	309
Stenoza ramurilor arterei pulmonare	310
Atrezia arterei pulmonare	310
Tetralogia Fallot	311
D. Anomalii ale valvelor atrioventriculare	314
Malformații congenitale ale valvei mitrale	314
Malformații congenitale ale valvei tricuspide	315

E. Originea anormală a marilor vase și a arterelor coronare	317
Transpoziția completă a vaselor mari (TGA). D-transpoziție	317
Transpoziția corectată a vaselor mari. L-transpoziție	319
Trunchiul arterial comun (TAC)	320
Originea anormală a arterelor coronare	321
F. Anomalia de întoarcere venoasă pulmonară	322
Anomalia parțială de întoarcere venoasă pulmonară	322
Anomalia totală de întoarcere venoasă pulmonară	323
G. Malpoziția cordului și situsul visceral	325
Cardiologia intervențională în tratamentul malformațiilor congenitale cardiace ...	327
FLORINA PINTE	
Modalități evolutive precoce în cordul congenital operat la copil	333
CARMEN CIOFU	
Transplantul de cord la copil	338
CARMEN CIOFU	
Hipertensiunea arterială pulmonară	339
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU	
Hipertensiunea arterială pulmonară secundară cardiopatiilor congenitale	340
Hipertensiunea arterială pulmonară secundară hipoxiei	343
Hipertensiunea arterială pulmonară prin afectare izolată a patului vascular pulmonar	344
Sindromul de hipertensiune arterială pulmonară persistentă la nou-născut (sindromul persistenței circulației fetale)	345
Aritmii cardiace	346
NICOLAE IAGĂRU	
Aritmii fetale	346
Principalele aritmii cardiace pediatrie simptomatice	347
• Tahicardii supraventriculare	347
• Aritmii ventriculare	356
• Sindroame particulare cu tulburări de ritm și de conducere	361
• Tulburări de conducere a impulsului (blocurile atrioventriculare)	366
• Aritmii cardiace postoperatorii în boli congenitale de cord	369
Sincopa vasodepresoare (vasovagală)	372
NICOLAE IAGĂRU	
Endocardita infecțioasă	376
EUGEN PASCAL CIOFU	
Miocardite	382
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU, TANTA CONDURACHE	
Boala Kawasaki	387
CARMEN CIOFU	
Pericardite	391
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU, TANTA CONDURACHE	
Pericardite acute	391
Pericardita constrictivă	397
Infecția HIV și afectarea cardiacă	398
EUGEN PASCAL CIOFU	
Prolapsul de valvă mitrală (PVM)	401
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU	
Cardiomiopatii primitive	405
EUGEN PASCAL CIOFU	
Cardiomiopatii hipertrofice (CMH)	405
Cardiomiopatii dilatative (CMD)	408
Cardiomiopatia restrictivă (CMR)	411
Fibroelastoza endocardică (FEE)	412
Displazia aritmogenă a ventriculului drept	414
Șocul în pediatrie	415
EUGEN PASCAL CIOFU	

Hipertensiunea arterială sistemică	421
SILVIA MĂTĂSARU	
Insuficiența cardiacă	436
EUGEN PASCAL CIOFU	
Tumori cardiace	443
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU	
Tumori cardiace benigne	443
Tumori cardiace maligne	446
Sindromul morții subite a sugarului	447
GENGHIZ MUSTAFA, MANUELA GROZAVU, ELENA MUSTAFA	
CAPITOLUL 10	
BOLILE APARATULUI DIGESTIV	453
A. GASTROENTEROLOGIE	453
Dezvoltarea prenatală a aparatului digestiv	453
DAN MORARU	
Dezvoltarea funcțiilor digestive	455
DAN MORARU	
Malformațiile tubului digestiv	455
DAN MORARU	
Malformații congenitale ale esofagului	455
Atrezie esofagiană	456
Fistula esotraheală izolată	457
Stenoza congenitală de esofag	457
Duplicația de esofag	457
Malformații congenitale ale stomacului	458
Stenoza hipertrofică de pilor	458
Malformații congenitale ale duodenului	460
Atrezii duodenale	460
Stenoze duodenale	460
Duplicații duodenale	461
Malformații congenitale jejunale	461
Atrezie intestinului subțire (jejunoileală)	461
Duplicațiile intestinului subțire	462
Malformații congenitale ale colonului	462
Atreziile și stenozele colonului	462
Atrezii anorectale	463
Boala Hirschprung	463
Patologie orală - Stomatite	465
DAN MORARU	
Stomatita albicans	465
Stomatite infecțioase cu piogeni	466
Stomatita și gingivostomatita acută herpetică și alte stomatite veziculoase	466
Stomatita aftoasă (stomatita aftoidă)	467
Stomatite buloase	467
Stomatite din hemopatii maligne	468
Stomatite odontiazice	468
Refluxul gastroesofagian	469
DAN MORARU	
Gastritele copilului	475
NICOLAE MIU	
Ulcerul gastroduodenal	480
NICOLAE MIU	
Boala ulceroasă gastroduodenală (ulcerele primare)	481
Ulcerul gastric	482

Ulcerul duodenal	483
Leziuni ulceroase gastroduodenale de altă origine (ulcere secundare)	484
Clinica ulcerelor gastroduodenale	486
Tratamentul ulcerelor gastroduodenale	486
Boli diareice acute	490
IOAN GHERGHINA, DUMITRU MATEI	
Introducere	490
Patogenia diareei	491
Mecanismele celulare de secreție și absorbție a apei și electrolitilor	491
Clasificarea fiziopatologică a diareilor	497
Definiția și consecințele diareei	497
Gastroenterite infecțioase	500
Forme clinicoetiologice de diaree acută	512
• Diarei bacteriene	512
• Diarei virale	531
• Diarei parazitare	533
• Diareea determinată de fungi	533
• Diareea asociată cu infecții extraintestinale (diareea „parenterală“)	533
• Malnutriția și diareea	534
• Diareea prin greșeli alimentare	535
• Diareea alergică	536
• Diareea călătorilor	536
Gastroenterocolita acută forma severă și sindromul de deshidratare acută (SDA)	537
Particularitățile metabolismului apei, electrolitilor și ale echilibrului acido-bazic la sugarul și copilul mic	538
Sindromul de deshidratare acută (SDA)	543
Enteropatii cronice	550
NICOLAE MIU	
Diarei severe prelungite (DSP)	550
Enteropatii cronice specifice	553
Principii de tratament	556
Alergia alimentară	560
STELA GOȚIA, AURICA RUGINĂ, GEORGE ENACHE	
Boala celiacă (BC)	567
GABRIELA LEȘANU	
Boala inflamatorie intestinală	572
MARIA STĂNESCU	
Colita ulcerativă (CU)	572
Boala Crohn (BC)	576
Sindromul intestinului iritabil	582
MARIA STĂNESCU	
B. BOLI ALE FICATULUI ȘI ALE CĂILOR BILIARE	
Sindromul colestatic	588
NICOLAE MIU	
Colestazele nou-născutului și sugarului	593
MIRCEA STAMATE	
Hepatita neonatală infecțioasă	593
Hepatita neonatală idiopatică (hepatita cu celule gigante)	593
Atrezia de căi biliare extrahepatice	594
Perforația spontană a căilor biliare	594
Bolile tractului biliar	595
MIRCEA STAMATE	
Chistul de coledoc	595
Colecistita acută necalculoasă	596
Colelitiaza	596
Hidropsul acut vezicular	596

Hepatita cronică la copil	597
EVELINA MORARU	
Ciroza hepatică la copil	604
EVELINA MORARU	
Fibroza hepatică congenitală	611
IOAN GHERGHINA	
Hipertensiunea portală (HTP) la copil	615
NICOLAE MIU	
Ascita	626
GENGHIZ MUSTAFA, MANUELA GROZAVU, ELENA MUSTAFA	
Insuficiența hepatică	630
FLOREA IORDĂCHESCU, MIHAI IORDĂCHESCU	
Sindromul Reye	644
FLOREA IORDĂCHESCU, IOANA MIHALACHE	
CAPITOLUL 11	
BOLILE APARATULUI RENOURINAR	647
Dezvoltarea prenatală a aparatului renourinar	647
IOAN SABĂU	
Displazia și boala chistică renală	649
MIHAELA BĂLGĂDEAN	
Displazia și hipoplazia renală	650
Displazia multichistică renală (MDK)	650
Displazia renală obstructivă	651
Displazia difuză chistică și nonchistică	651
Hipoplazia renală	651
Boala chistică renală	651
Boala polichistică renală autozomal recesivă (ARPKD)	651
Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD)	653
Boala glomerulochistică (GCKD)	653
Glomerulonefrite acute	653
IOAN SABĂU	
Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică	654
Glomerulonefrite acute nestreptococice	660
Glomerulonefrite acute infecțioase nestreptococice	660
Nefrita de șunt	661
CARMEN CIOFU	
Glomerulonefrite acute alergice	662
IOAN SABĂU	
Forme particulare de glomerulonefrite acute	663
Glomerulonefrita acută malignă	663
Glomerulonefrite acute secundare unor boli generale	664
Glomerulonefrita acută din purpura Schönlein-Henoch	664
Sindromul hemolitic-uremic	665
Sindromul Goodpasture	667
Glomerulonefrite cronice	669
IOAN SABĂU	
Sindroame nefrotice	671
IOAN SABĂU	
Sindromul nefrotic congenital	680
Boli tubulare renale	684
LENUȚA POPA, PAULA GRIGORESCU-SIDO	
Boli tubulare renale selective	685
Glicozuria renală	685
Hiper calciuria idiopatică	685
Rahitismul hipofosfatic	686
NICOLAE IAGĂRU	

Aminoacidurii	687
LENUȚA POPA, PAULA GRIGORESCU-SIDO	
Pseudohipoparatiroidismul	687
Acidoze tubulare renale	688
Tubulopatii primare hipokaliemice	689
Diabetul insipid nefrogen	690
Boli tubulare renale complexe	691
Sindromul Fanconi	691
Sindromul Lowe	691
Alte sindroame tubulare complexe	693
Insuficiența renală acută (IRA)	694
DUMITRU ORĂȘEANU	
Insuficiența renală acută la nou-născut	698
Sindromul hemolitic-uremic (SHU)	698
Principiile generale ale dializei extrarenale	701
Dializa peritoneală	701
Hemodializa	702
Insuficiența renală cronică (IRC)	703
OVIDIU BRUMARIU	
Infecția tractului urinar	711
OVIDIU BRUMARIU, MIHAELA MUNTEANU, CRISTINA GAVRILOVICI	
Urologie pediatrică	718
EUGEN PASCAL CIOFU	
Diagnosticul prenatal al uropatiilor fetale	718
Megaureterul	719
Hidronefroza	720
Refluxul vezicoureteral (RVU)	722
Duplicația, ureterocelul și anomalii de fuziune renourinare	724
Valve ale uretrei posterioare	726
Testiculul necoborât în scrot (testicul nepalpabil, scrot gol)	728
Litiază renourinară	730
Tulburări funcționale ale vezicii urinare la copil	732
Enurezisul nocturn primar la copil	734
CORIOLAN ULMEANU, EUGEN PASCAL CIOFU	
CAPITOLUL 12	
SISTEMUL IMUNITAR ȘI SINDROAME IMUNODEFICITARE	739
Dezvoltarea sistemului imunitar	739
MARIA CUCURUZ, MARGIT ȘERBAN	
Ontogeneza limfocitului T	739
Ontogeneza limfocitului B	740
Dezvoltarea celulei NK	741
Imunodeficiențe primare	742
MARGIT ȘERBAN, MARIA CUCURUZ	
Entități reprezentative de imunodeficiențe primitive în pediatrie	747
Imunodeficiența combinată severă (SCID)	747
Agamaglobulinemia X-linkată	747
Imunodeficiența comună variabilă (CVID)	748
Deficiența selectivă de IgA (IgA-D)	749
Hipogamaglobulinemia tranzitorie	749
Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) la copil	750
DUMITRU BULUCEA, AUGUSTIN CUPȘA, CRISTIAN GHEONEA	
CAPITOLUL 13	
BOLI HEMATOLOGICE	763
A. Anemii	763
CONSTANTIN ARION, BOGDAN DINU	

Eritropoieza prenatală și la nou-născut	763
Hematopoieza prenatală	763
Eritronul și eritropoieza prenatală	764
Statusul eritropoiezei la nou-născut	765
Modificările postnatale ale eritropoiezei	767
Anemia fiziologică a sugarului	767
Diagnosticul unei anemii în practica pediatrică	768
Anemii megaloblastice	773
Anemia prin deficit de foliați (anemia megaloblastică a sugarului)	776
Malabsorbția congenitală a acidului folic	777
Anemia prin deficit de vitamină B ₁₂	777
Anemii megaloblastice prin defecte ereditare ale metabolismului pirimidinelor ..	778
Anemii prin carență de fier	779
Alte anemii microcitare și hipocrome la sugar și copil	783
Anemia din inflamații cronice, infecții cronice și boli neoplazice	783
Anemia din intoxicațiile cu plumb	784
Atransferinemia congenitală	784
Sindromul Shahidi-Diamond (anomia congenitală a transferului fierului de pe transferină la nivelul eritroblastilor)	785
Anemii prin sechestrarea focală (tisulară) a fierului	785
Anemii sideroblastice (anemii sideroacrestice)	785
Anemii normocitare / macrocitare hiporegenerative	786
Anemii eritroblastopenice	786
Eritroblastopenia congenitală (anemia Blackfan-Diamond)	786
Eritroblastopenia tranzitorie a copilului (ETC)	787
Eritroblastopenii câștigate	788
Aplazii medulare	789
Aplazii medulare congenitale	790
Aplazii medulare câștigate	791
Tratamentul aplaziilor medulare	792
Pancitopenii datorate înlocuirii măduvei osoase prin țesut nehematopoietic sau prin invazia măduvei osoase	793
Sindroame mielodisplazice (SMD)	794
Anemii diseritropoietice	794
Diseritropoieze congenitale	794
Anemii hemolitice	795
Hemoliza fiziologică și hemolizele patologice	796
Clasificarea etiopatogenică a anemiilor hemolitice	796
Etapile diagnosticului etiologic al unei anemii hemolitice	797
Anemii hemolitice prin anomalii ale membranei eritrocitare	798
Sferocitoza ereditară (boala Minkowski-Chauffard)	798
Alte anemii hemolitice prin anomalii ale membranei eritrocitare	799
Anemii hemolitice prin deficite enzimatic eritrocitare	800
Deficitul de G6PD eritocitară	800
Deficitul de piruvat kinază (PK)	802
Alte deficite enzimatic eritrocitare ereditare	802
Anemii hemolitice prin anomalii congenitale ale hemoglobinei	803
Sindroame talasemice	803
Persistența ereditară a hemoglobinei F (HPFH)	810
Anomalii structurale ale hemoglobinei	810
Anemii hemolitice dobândite	814
Anemii hemolitice corpusculare dobândite	814
Anemii hemolitice extracorporale dobândite	814
B. Patologia leucocitelor	818

Date generale	818
Neutrofilele	818
Eozinofilele	820
Bazofilele	820
Limfocitele	821
Monocitele și sistemul macrofagelor tisulare fixe	821
Anomalii cantitative ale leucocitelor	821
Anomalii cantitative ale neutrofilelor	822
Neutrofilii	822
Neutropenii	822
Anomalii cantitative ale eozinofilelor	824
Anomalii cantitative ale bazofilelor	824
Anomalii cantitative ale limfocitelor	824
Anomalii cantitative ale monocitelor	825
Anomalii morfologice leucocitare ereditare	825
Anomalii calitative ale leucocitelor	825
Deficitul de adeziune al leucocitelor (DAL)	825
Anomaliile motilității și ale funcției chemotactice a leucocitelor	827
Defecte de ingestie (de fagocitoză) ale leucocitelor	827
Anomaliile degranulării leucocitare	827
Deficitul de mieloperoxidază	828
Defectul granulelor specifice	828
Sindromul Chédiak-Higashi	828
Deficite câștigate ale granulelor neutrofilelor	830
Anomaliile activității microbicide oxidative	830
Boala granulomatoasă cronică (BGC)	830
Alte anomalii ale metabolismului oxidativ al neutrofilelor	832
Sindromul hiper-IgE (sindromul Job)	832
Disfuncția neutrofilelor la nou-născut	833
C. Diateze hemoragice	834
Hemostaza fiziologică	834
MARGIT ȘERBAN	
Hemostaza patologică	836
Trombofilia	836
Diateze hemoragice de cauză vasculară	837
Purpura anafilactoidă Schönlein-Henoch	838
Boli hemoragice de origine trombocitară	841
Trombocitopenii	842
Trombocitopenii prin deficit de producție	842
Trombocitopenii prin exces de distrucție	844
Purpura trombocitopenică imunologică	844
Diateze hemoragice prin tulburarea coagulării sanguine	850
Sindroame hemoragice prin deficit de factori de coagulare	850
Sindroame hemoragice prin deficit de producție de factori de coagulare	851
Sindroame hemoragice prin exces de consum de factori de coagulare	858
Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID)	858
Sindroame hemoragice prin anticoagulante circulante	860
Sindroame hemoragice prin hiperfibrinoliză primară	861
D. Histiocitoza cu celule Langerhans (LCH)	862
EUGEN PASCAL CIOFU	
CAPITOLUL 14	
BOLI ONCOLOGICE. LEUCEMII ȘI TUMORI SOLIDE	869
Leucemii acute și cronice la copil	869
ION DORIN BLEAHU, CAMELIA BLEAHU	

Leucemii acute	869
Leucemii cronice	888
Leucemia mieloidă cronică tip adult (LMCA)	888
Leucemia mieloidă cronică tip juvenil (LMCJ)	888
Limfoame	890
CONSTANTIN ARION, BOGDAN DINU	
Boala Hodgkin	890
Limfoame maligne non-hodgkiniene	904
Tumori solide	922
CRISTIAN SCURTU	
Neuroblastomul	922
Tumora Wilms (nefroblastomul)	925
Sarcoame de țesuturi moi	927
Rabdomiosarcomul (RMS)	927
Fibrosarcomul	929
Liposarcomul	929
Hemangiopericitomul	929
Leiomiomasarcomul	929
Neurofibrosarcomul (sarcomul neurogen, schwannomul malign)	929
Sarcomul sinovial	930
Sarcomul alveolar de părți moi	930
Tumori osoase	930
Osteosarcomul	930
Sarcomul Ewing	932
Retinoblastomul	933
Tumorile celulei germinative (tumori germinale maligne și ale organelor genitale)	934
Tumori hepatice maligne	936
Hepatoblastomul și carcinomul hepatocelular	936
Alte tumori maligne	938
Carcinomul nazofaringian	938
Adenocarcinomul de colon și de rect	938
Carcinomul tiroidian	938
Tumori corticosuprenale	939
Melanomul malign	940
Tumori cerebrale	940
CAPITOLUL 15	
BOLI REUMATICE ȘI BOLI INFLAMATORII SISTEMICE	941
Reumatismul articular acut (RAA)	941
EUGEN PASCAL CIOFU	
Boli inflamatorii sistemice	948
CONSTANTIN ARION, BOGDAN DINU	
Artrite juvenile (AJ)	948
Spondilartropatii (SPA)	957
Boli inflamatorii ale țesutului conjunctiv (colagenoze, conectivite)	958
Lupusul eritematos sistemic (LES)	958
Polimiozita / Dermatomiozita (PM/DM)	962
Sclerodermia (SD)	965
Vasculite	967
Poliarterita nodoasă (PAN)	967
Sindromul Kawasaki (sindromul limfadenomucocutanat)	969
Purpura reumatoidă (purpura Schönlein-Henoch)	970
Sindroame vasculitice rare la copil	972
STELA GOȚIA, ALINA MURGU, GEORGIANA RUSSU	
Vasculita hipocomplementemică (urticariană)	972
Angeita de hipersensibilizare	972

Granulomatoza Wegener	973
Arterita Takayasu-Onishi (arterita cu celule gigante)	973
Boala Behçet (BB)	974
CAPITOLUL 16	
BOLI NEUROMUSCULARE	975
Date generale	975
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEȘCA	
Boli ale neuronului motor din cornul medular anterior	976
Amiotrofii spinale progresive (ASP)	976
Date generale	976
Amiotrofia spinală infantilă tip I (boala Werdnig-Hoffmann)	977
Amiotrofia spinală progresivă tip II	979
Amiotrofia spinală progresivă tip III (boala Kugelberg-Welander)	980
Forme clinice particulare de amiotrofii spinale progresive	980
Alte boli ale neuronului motor	981
Afecțiuni ale nervilor periferici	981
Neuropatii senzitivo-motorii ereditare (NSME)	981
Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip I (boala Charcot-Marie)	981
Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip II (tipul axonal)	983
Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip III (boala Déjerine-Sottas, nevrita interstițială hipertrofică)	983
Neuropatia congenitală hipomielinizantă	983
Neuropatia cu axoni giganți	984
Neuropatii senzitive și autonome ereditare	984
Disautonomia familială (boala Riley-Day)	984
Neuropatii acute difuze	985
Poliradiculonevrita acută (sindromul Guillain-Barré)	985
Neuropatii toxice	987
Afecțiuni ale joncțiunii neuromusculare	988
Miastenia gravis	988
Miastenia tranzitorie neonatală	990
Sindroame miastenice congenitale și familiale	990
Sindromul Lambert-Eaton	991
Alte cauze de blocaj neuromuscular	991
Boli musculare	991
Distrofii musculare progresive	992
Distrofia musculară Duchenne (DMD)	993
Distrofia musculară Becker (DMB)	998
Distrofia musculară Emery-Dreifuss (DMED)	998
Distrofia musculară facioscapulohumerală (Landouzy-Déjerine)	999
Distrofia musculară a centurilor	999
Distrofii musculare congenitale (DMC)	1000
Distrofii musculare congenitale de tip occidental	1000
Distrofii musculare congenitale de tip oriental	1000
Miopatii congenitale	1001
Distrofii miotonice	1001
Distrofia miotonică (boala Steinert)	1001
Miotonia congenitală	1002
Paramiotonia congenitală (boala Eulenburg)	1002
Miopatii inflamatorii	1003
Miopatii metabolice	1003
Anomalii genetice determinate ale metabolismului hidrocarbonatelor	1003
Tulburările metabolismului lipidic	1004
Miopatii mitocondriale	1004

CAPITOLUL 17	
BOLILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL	1007
Dezvoltarea prenatală a sistemului nervos	1007
SANDA MĂGUREANU	
Tulburări ale migrației neuronale	1010
EUGEN PASCAL CIOFU	
Lichidul cerebrospinal	1012
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA	
Introducere	1012
Anatomia spațiilor lichidiene	1013
Fiziologia lichidului cerebrospinal	1015
Malformații congenitale ale sistemului nervos central și ale învelișului osos (cranio cerebrale și vertebromedulare)	1019
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA, LIVIU NUTEANU	
Clasificarea malformațiilor sistemului nervos	1019
I. Malformații ale axului neural cerebrospinal	1020
A. Malformații disrafice	1020
B. Malformații congenitale prin intervenția unor factori asociați	1032
C. Malformații congenitale datorate unor defecte de dezvoltare în afara tul- burărilor de închidere ale tubului neural	1034
II. Malformații craniovertebrale	1038
A. Lacune craniene congenitale	1038
B. Malformații congenitale ale joncțiunii craniorahidiene	1038
C. Craniostenoze	1040
Facomatoze (sindroame neurocutanate)	1049
NICOLAE IAGĂRU	
Neurofibromatoza	1049
Sindromul Sturge-Weber (angiomatoza encefalofacială)	1051
Complexul sclerozei tuberoase	1054
CARMEN CIOFU	
Hidrocefalia sugarului și copilului	1057
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA	
Hipertensiunea intracraniană	1067
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA	
Edemul cerebral acut	1074
GENGHIZ MUSTAFA, MANUELA GROZAVU, ELENA MUSTAFA	
Tumori intracraniene la copil (TIC)	1078
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA	
Tumori intracraniene cu incidență crescută la copil	1093
Craniofaringioma (CRF)	1093
Tumori ale regiunii pineale	1096
Meduloblastomul (MBL)	1097
Ependimomul	1100
Astrocitomul de emisferă cerebeloasă	1101
Gliomul de trunchi cerebral	1102
CARMEN CIOFU	
Particularitățile tumorilor intracraniene la copil	1102
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA	
Particularități clinice ale tumorilor intracraniene la copil	1102
Particularități anatomopatologice ale tumorilor intracraniene la copil	1104
Particularitățile tumorilor intracraniene la sugar și copilul mic (0-3 ani)	1105
Hemiplegia acută	1108
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEȘCA	
Boli neurodegenerative	1113
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEȘCA	
Boli neurodegenerative cu interesarea predominantă a substanței albe	1113
Boli neurodegenerative cu interesarea predominantă a substanței cenușii	1114

Boli degenerative cu interesare sistemică	1114
Ataxia Friedreich	1115
Boala Wilson (degenerescenta hepatolenticulară)	1115
Boli lizozomale	1115
Boli peroxizomale	1117
Encefalopatii mitocondriale	1118
Paralizii cerebrale	1118
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEȘCA	1118
Retardul mental	1126
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEȘCA	1126
Epilepsii	1129
SANDA MĂGUREANU	1129
Convulsii febrile (CF)	1150
SANDA MĂGUREANU	1150
CAPITOLUL 18	
PSIHOLOGIA ȘI PSIHIATRIA COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI	1155
CONSTANTIN OANCEA	1155
Introducere. Rolul medicului de familie în menținerea sănătății mintale a copilului și adolescentului	1155
Psihologia copilului și adolescentului	1155
Dezvoltarea cognitivă	1156
Dezvoltarea limbajului	1157
Dezvoltarea psihosexuală	1157
Dezvoltarea conștiinței de sine	1158
Stadiile ciclului vieții	1158
Relațiile părinți-copil	1159
Psihiatrie	1160
Etiologia afecțiunilor psihice	1160
Clasificarea tulburărilor psihice ale copilului	1162
Examenul psihologic al copilului	1162
Retardarea mintală	1164
Tulburări de limbaj	1167
Tulburări de învățare	1169
Tulburări durabile (pervasive) de dezvoltare	1170
Schizofrenia	1171
Tulburări afective	1173
Tentativa de suicid	1174
Psihiatria organică	1175
Tulburări anxioase	1177
Tulburări obsesiv-compulsive	1179
Tulburări isterice	1180
Reacții adaptative față de stres	1181
Tulburări nevrotice specifice copilăriei	1183
Tulburări factice sau sindromul Münchausen	1188
Tulburări de conduită	1189
Consumul de droguri	1191
Sindromul hiperchinet	1193
Tulburări de personalitate	1193
Terapia psihiatrică	1194
Ruminația	1200
CARMEN CIOFU	1200
Copilul maltratat și/sau agresat sexual	1202
CARMEN CIOFU	1202
Tulburări de somn	1206
SANDA MĂGUREANU	1206

CAPITOLUL 19

PATOLOGIA ENDOCRINĂ A COPILULUI	1209
MIHAI COCULESCU, MONICA GHEORGHIU, ADRIANA IOACHIMESCU	
Endocrinopediatrie - introducere	1209
Tulburările sexualizării la copil	1209
Organe genitale externe ambigue	1209
Pseudohermafroditismul feminin	1210
Pseudohermafroditismul masculin	1211
Hermafroditismul adevărat	1212
Sindromul Turner și alte disgenezii gonadice	1213
Pubertatea și sexualizarea precoce	1218
Pubertatea întârziată	1222
Tulburări endocrine ale creșterii	1226
Nanisme de cauză endocrină	1226
Gigantismul de cauză endocrină	1238
Gușa endemică și carența iodată la copil	1239
Particularitățile diferitelor boli endocrine la copil	1245
Afecțiuni neuroendocrine centrale	1245
Tumorile regiunii hipotalamohipofizare și pineale	1245
Diabetul insipid	1249
Endocrinologia obezității la copil	1249
Anorexia nervoasă, bulimia și alte tulburări ale comportamentului alimentar	1254
Menometroragii juvenile	1257
Bolile tiroidei	1259
Hipotiroidismul (mixedemul) congenital și juvenil	1259
Hipertiroidismul	1264
Tiroidite	1267
Cancerul tiroidian	1268
Tulburări endocrine ale metabolismului calciului	1269
Hipercalcemia	1269
Hipocalcemia	1272
Bolile corticosuprarenalei	1276
Insuficiența corticosuprarenală	1276
Tumorile corticosuprarenalei	1280
Hiperplazia corticosuprarenală congenitală	1286
Hirsutismul	1289
Bolile medulosuprarenalei	1290
Feocromocitomul și neuroblastomul la copil	1291
Neoplazii endocrine multiple (MEN) și sindroame autoimune poliglandulare (PGA)	1292
Rezistența la hormoni. Patologia de receptor	1294

CAPITOLUL 20

DIABETUL ZAHARAT	1303
IOAN POPA, IULIAN VELEA	

CAPITOLUL 21

BOLI GENETICE ȘI DE METABOLISM	1321
PARTEA I. PRINCIPII DE GENETICĂ MEDICALĂ	1321
MIRCEA COVIC	
Rolul geneticii în medicina modernă	1321
De la genetica medicală la medicina genetică	1321
Abordarea genetică - o nouă dimensiune a relației medic-pacient	1322

Structura, organizarea și funcțiile materialului genetic	1322
ADN, cromozomi și gene	1322
Structura ADN. Informația genetică	1322
Genomul uman	1324
Cromatina și cromozomii umani	1324
Structura genei	1326
Tehnici de analiză a genei (tehnologia ADN recombinant)	1328
Funcțiile genei	1328
Expresia informației ereditare (sinteza de proteine)	1328
Transmiterea informației ereditare	1330
Mutațiile – cauză de boală	1331
Mutații genice	1331
Microleziuni sau mutații punctiforme	1332
Macroleziuni	1332
Anomalii cromozomice	1333
Anomalii numerice	1333
Anomalii de structură	1334
Disomia uniparentală și amprentarea genomică („imprinting“)	1334
Boli genetice	1334
Caractere generale și metode de studiu	1335
Boli cromozomice	1336
Boli prin anomaliiile autozomilor	1336
Boli prin anomalii ale cromozomilor sexuali	1337
Indicații practice ale analizelor citogenetice	1337
Boli monogenice	1338
Boli autozomal dominante (AD)	1339
Boli autozomal recesive (AR)	1340
Boli legate de X	1341
Heterogenitatea genetică și fenotipică	1342
O genă → mai multe boli diferite	1342
Erori înnașcute de metabolism	1343
Ereditatea mitocondrială	1343
Boli multifactoriale	1344
Anomalii congenitale	1344
Conduita practică în anomaliiile congenitale și bolile genetice	1347
Profilaxia și tratamentul bolilor genetice	1348
PARTEA A II-A. BOLI GENETICE DE METABOLISM	1351
PAULA GRIGORESCU-SIDO	
Boli genetice ale metabolismului aminoacizilor	1351
Fenilcetonuria	1351
Hiperfenilalaninemii	1353
Hiperfenilalaninemii secundare	1353
Hiperfenilalaninemia tranzitorie	1354
Hiperfenilalaninemia benignă	1354
Tirozinemii	1354
Tirozinemia neonatală (tranzitorie)	1354
Tirozinemia tip I (hepatorenală)	1354
Tirozinemia tip II (oculocutanată) (sindromul Richner-Hanhart)	1356
Hawkinsinuria	1356
Boala urinelor cu miros de arșar	1356
Boli genetice ale metabolismului aminoacizilor din ciclul ureei	1357
Boli genetice ale metabolismului hidraților de carbon	1358
Deficitul de galactokinază	1358
Galactozemia	1358

Deficitul de uridin-difosfat galactozo-4-epimerază	1359
Intoleranța ereditară la fructoză	1359
Deficitul de fructozo-1,6-difosfatază	1360
Glicogenoze	1360
Anomalii ale gluconeogenezei asociate cu acidoză lactică	1364
Tulburări de metabolism și transport ale lipoproteinelor (dislipoproteinemii genetice)	1364
Hipercolesterolemia familială	1365
Deficitul de lipoprotein lipază	1366
Hiperlipoproteinemia tip V	1366
Xantomatoza cerebrotendinoasă	1366
Boala Tangier	1366
Deficitul familial de lecitin-colesterol aciltransferază (LCAT)	1367
Abetalipoproteinemia	1367
Hipopetalipoproteinemia	1367
Boli genetice ale metabolismului acizilor organici (acidoze metabolice genetice, acidemii organice)	1367
Boala urinelor cu miros de sirop de arțar	1368
Acidemia izovalerică	1368
Acidemia propionică	1368
Acidemia metilmalonică	1368
Acidemia glutarică tip I	1369
Deficitul multiplu (combinat) de carboxilaze	1369
Anomaliile în beta-oxidarea mitocondrială a acizilor grași (acidemia dicarboxilică)	1369
Acidemia glutarică tip II	1369
Boli lizozomale	1370
Sfingolipidoze	1370
Boala Gaucher	1370
GM ₂ -gangliozidoze (boala Tay-Sachs, boala Sandhoff)	1374
Boala Niemann-Pick	1374
Mucopolizaharidoze	1375
Glicoproteinoze	1375
Glicogenoza tip IIa (boala Pompe)	1377
Mucolipidoze	1377
Sialidoza	1377
Mucolipidoza tip II (I-cell-disease)	1377
Mucolipidoza tip III (pseudo-Hurler)	1378
Galactosialidoza	1378
Boli peroxizomale	1378
Sindromul Zellweger	1378
Condrodisplazia punctată rizomelică	1378
Adrenoleucodistrofia	1379
Boli genetice ale metabolismului purinelor și pirimidinelor	1379
Boli genetice ale metabolismului purinelor	1379
Guta	1379
Sindromul Lesch-Nyhan	1380
Deficitul de adenzin deaminază (ADA)	1382
Deficitul de purin-nucleozid fosforilază	1382
Xantinuria	1382
Deficitul de adenin-fosforibozil transferază	1382
Activitatea crescută a fosforibozil-pirofosfat sintetazei	1383
Boli genetice ale metabolismului pirimidinelor	1383
Aciduria orotică ereditară	1383
Deficitul de pirimidin-5'-nucleotidază	1383

Creșterea activității 5'-nucleotidazei	1383
Xeroderma pigmentosum	1383
Porfirii	1383
Boli genetice ale metabolismului fierului	1386
Atransferinemia	1386
Hemocromatoza neonatală	1386
Hemocromatoza primară (genetică, juvenilă, familială, idiopatică)	1386
Boli genetice ale metabolismului cuprului	1387
Boala Wilson	1387
Boala Menkes	1387
Sindromul cornului occipital	1387
Mucoviscidoza (fibroza chistică)	1388
IOAN POPA, LIVIU POP	

CAPITOLUL 22

MANIFESTĂRI OCULARE ÎN BOLI PEDIATRICE	1405
CARMEN CIOFU	
Dezvoltarea ontogenetică a ochiului	1405
Manifestări oculare precoce în boli genetice	1405
Manifestări oculare în boli pediatrice dobândite	1411
Retinopatia prin prematuritate	1411
Infecții oculare transmise vertical	1411
Infecții oculare la pacienții imunodeprimați	1413
Afectarea oculară în boli autoimune	1414
Uveita anterioară	1414
Oftalmia simpatică	1415
Retinopatia diabetică la copil	1415
Afectarea oculară în leucemii	1416
Tumori solide oculare	1417
Retinoblastomul	1417
Gliomul de nerv optic	1419
Abordarea multidisciplinară a copilului cu afectare oculară	1419

CAPITOLUL 23

BOLI ALE PIELII	1425
NICOLAE IAGĂRU	
Diagnosticul bolilor de piele	1425
Tratamentul topic în bolile de piele ale copilului	1426
Infecții cutanate și infestații parazitare	1428
Infecții bacteriene	1429
Infecții streptococice și stafilococice	1429
Infecții cu Pseudomonas	1429
Infecții virale	1430
Infecții fungice (dermatomicoze)	1431
Infestații parazitare	1433
Boli ale pielii prin alterarea reactivității	1434
Urticaria și angioedemul	1434
Reacții urticariene la medicamente	1437
Dermatite eczematoase	1437
Dermatita atopică	1437
Dermatita de contact alergică	1439
Dermatita seboreică a sugarului	1440
Dermatoze veziculobuloase (prin alterarea coeziunii epidermice)	1441
Eritemul multiform și necroliza epidermică toxică	1441
Sindromul pielii opărite stafilococice (boala Ritter)	1443

Boala buloasă cronică a copilăriei	1444
Epidermoliza buloasă	1444
Dermatoze papulodescuamative (prin alterarea cineticii și diferențierii celulare)	1445
Psoriazisul	1445
Ihtioze	1445
Anomalii melanocitare	1446
Tulburări de pigmentație	1446
Nevi melanocitari și displazici	1447
Melanomul malign	1448
Afecțiuni ale țesutului subcutanat (paniculite)	1448
Paniculite neonatale	1448
Paniculita lobară postcortizonică	1449
Eritemul nodos	1449
Dermatite de etiologie necunoscută	1450
Pitiriasis rosea	1450
Lichen planus	1451
Patologia cutanată indusă de radiația solară (fotomedicina)	1451
Fotodermatoze	1452
Fotosensibilitatea indusă de medicamente și de alte substanțe chimice	1452
Fototerapia în pediatrie	1453

CAPITOLUL 24

BOLI INFECȚIOASE ȘI PARAZITARE	1455
Tuberculoza copilului	1455

IOAN GHERGHINA, DUMITRU MATEI, MIRELA IUȘAN

Boli infecțioase bacteriene la copil	1481
ROZINA IAGĂRU	

Scarlatina	1481
Sindromul șocului toxic stafilococ	1484
Difteria	1486
Tusea convulsivă	1489
Meningite bacteriene purulente	1492
Sindromul Waterhouse-Friderichsen	1501
Dizenteria bacteriană	1502
Salmoneloze	1505
Botulismul	1508
Tetanosul	1511

Boli infecțioase virale	1514
EMANOIL CEAUȘU	

Rujeola	1514
Rubeola	1517
Oreionul	1521
Varicela	1524
Herpes zoster (Zona)	1528
Mononucleoza infecțioasă	1529
Hepatite acute virale	1532
Poliomielita	1540
Meningite cu lichid clar	1542
Encefalite acute virale	1545

Boli parazitare	1548
SIMONA RĂDULESCU	

Giardioza	1548
Teniază	1550
Cisticercoza	1550
Himenolepidoza	1552
Echinococoza	1553

Trichineloză	1556
Tricocefaloza	1557
Ascaridoza	1558
Oxiuroza (enterobioza)	1559
Larva migrans visceralis	1560
Larva migrans cutanată	1561

CAPITOLUL 25

INTOXICAȚII ACUTE LA COPIL	1565
Conduita practică într-o intoxicație acută	1565
CORIOLAN ULMEANU	
Intoxicația acută cu acizi corozivi și baze tari	1569
CORIOLAN ULMEANU	
Intoxicația acută cu alcoolii și etilenglicol	1570
CORIOLAN ULMEANU	
Intoxicația cu tetraetil de plumb	1571
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu substanțe methemoglobinizante	1572
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu hidrocarburi	1575
CORIOLAN ULMEANU	
Intoxicația acută cu compuși organofosforici și carbamați	1577
CORIOLAN ULMEANU	
Intoxicația cu monoxid de carbon (CO)	1579
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația cu ciuperci	1580
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația cu aspirină și salicilați	1583
CORIOLAN ULMEANU	
Intoxicația acută cu paracetamol	1585
CORIOLAN ULMEANU	
Intoxicația acută digitalică	1586
CORIOLAN ULMEANU	
Intoxicația acută cu blocante ale canalelor de calciu	1589
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu simpatomimetice	1590
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu blocante beta-adrenergice	1590
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu teofilină	1591
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu barbiturice	1592
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu benzodiazepine	1592
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu medicamente neuroleptice (antipsihotice)	1593
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu antihistaminice	1594
DUMITRU ORĂȘEANU	
Intoxicația acută cu antidepressive tricyclice	1594
CORIOLAN ULMEANU	
Droguri de abuz	1596
DUMITRU ORĂȘEANU	
Index	1599

BOLILE APARATULUI CARDIOVASCULAR

DEZVOLTAREA PRENATALĂ A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Carmen Ciofu

Morfogeneză

Prima săptămână din viața intrauterină a ființei umane, zigotogeneza, urmează imediat fecundării, segmentării și formării discului embrionar monolaminar. Embriogeneza durează până la sfârșitul primelor două luni și este caracterizată prin formarea embrionului și a primordiilor de organe, dintre care și cordul. În perioada fetală (3-9 luni i.u.) prin morfogeneză și histogeneză primordiile de organe evoluează spre aparate și sisteme, aproape desăvârșite funcțional la nou-născut.

A doua săptămână de viață i.u. se termină prin implantare (sau nidație) și formarea discului embrionar bilaminar. Săptămâna a treia a dezvoltării (gastrulația) are loc între a 14-a-a 19-a zi i.u. și se caracterizează printr-o creștere rapidă, la sfârșitul căreia discul embrionar devine trilaminar (prin apariția mezodermului).

În a 18-a zi de viață apar șanțul și apoi tubul neural, care va da naștere sistemului nervos și apoi măduvei spinării. Mezodermul din vecinătatea tubului neural începe să se segmenteze din a 20-a zi în sens transversal din direcție craniocaudală, dând naștere somitelor, care se înmulțesc rapid, în ritm de circa 3/zi, astfel că între a 20-a zi și sfârșitul săptămânii a 5-a i.u. se diferențiază un număr de 42-44 somite, situate de o parte și de alta a liniei mediane, din care vor lua naștere scheletul trunchiului și capului, precum și dermul. Paralel cu dezvoltarea somitelor începe și dezvoltarea aparatului cardiovascular, care este primul aparat funcțional al embrionului, la sfârșitul celei de a 3-a săptămâni de viață i.u.

Între a 13-a-a 15-a zi din mezodermul embrionar începe angiogeneza și după a 17-a zi începe și angiogeneza intraembrionară. La sfârșitul celei de a 3-a săptămâni (concomitent cu diferențierea holoprocencefalului) în mezenchimul plăcii cardiogene apar inițial doi tubi cardiaci endocardici care fuzionează într-un tub endocardic unic ce capătă conexiuni cu vasele intra- și extraembrionare în jurul celei de-a 21-a zi. În ziua a 24-a se schițează curbura cranio-caudală a embrionului, iar schița viitorului cord este împinsă ventral.

Tubul cardiac este identificabil la finele perioadei S3. În S5 cordul embrionar este asemănător cu cel al peștilor, iar în S7 are înfățișarea exterioară a cordului mamiferelor, fiind situat cranial între membrana orofaringiană și caudal se limitează la septul transvers. Tubul cardiac endotelial este înconjurat de o masă de țesut mezenchimatos gelatinos, din care se vor diferenția miocardul și epicardul.

Tubul cardiac primitiv, aproape reciliniu, are un pol cranial (arterial) și un pol caudal (venos). I se pot identifica succesiv următoarele segmente în sens craniocaudal (fig. 9.1): bulbul cordului care continuă cu trunchiul arterial, ventriculul primitiv, atricul primitiv, sinusul venos, cu cele două coarne ale sinusului venos. În această fază embrionul își procură hrana de la nivelul veziculei ombilicale, prin circulația vitelină sau omfalomezenterică. În coarnele sinusului venos se varsă venele viteline (sosite dinspre vezicula ombilicală) și venele cardinale comune (de la embrion). Segmentele enumerate sunt porțiuni ușor dilatate, comunicarea dintre ele făcându-se prin segmente mai îngustate datorită existenței unor „pernițe endocardice”. Comunicarea dintre atricul și ventriculul primitiv se face prin canalul atrioventricular, iar dintre ventricul și bulbul arterial prin strâmtoarea Haller. Tubul cardiac primitiv plutește „liber” în cavitatea pericardică.

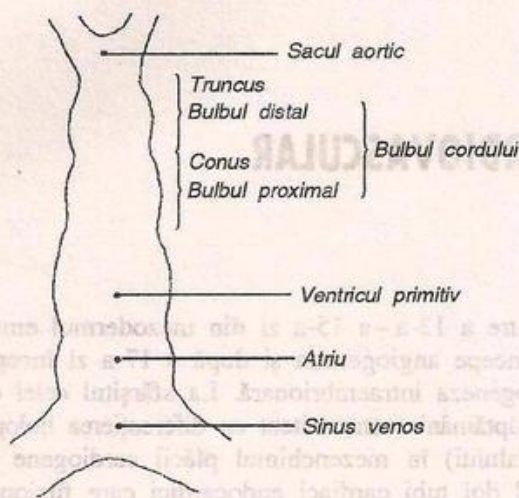


Fig. 9.1 - Tubul cardiac primitiv (reprezentare grafică).

Situat într-un spațiu limitat, dar având un ritm accelerat de creștere, tubul cardiac primitiv se încurbează, făcând o ansă de forma unui S culcat, la vârsta de 23 zile (fig. 9.2 și 9.3), ansa bulboventriculară. În urma acestei plieri, extremitatea venoasă (sinusul venos și atrulul) se situează cranial și dorsal, iar extremitatea arterială (ventriculul și bulbul) se situează caudal și ventral. Atrul primitiv (situat dorsal) are anterior bulbul arterial și dorsal sinusul venos (fig. 9.4). Din el se vor dezvolta lateral două evaginații mari, viitoarele atri definitive. În stadiul S4-S5 se petrece și septarea cavitațiilor cordului, cu încorporarea unor segmente ale tubului cardiac primitiv în peretele atrului și ventriculului. Astfel, cea mai mare parte a bulbului cordului este înglobată

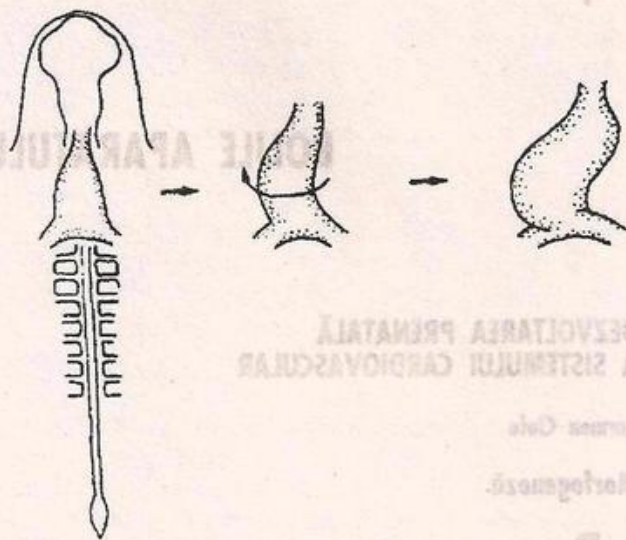


Fig. 9.2 - Ansa bulboventriculară care rezultă din încurbarea tubului cardiac primitiv la embrionul de 23 zile (reprezentare schematică).

în peretele ventriculului primitiv, unde va da naștere ventriculului drept (fig. 9.5). La nivelul atrilor are loc încorporarea sinusului venos în atrul drept și a venelor pulmonare în atrul stâng. Prin proliferarea a două „pernițe” endocardice, canalul atrioventricular este septat într-un orificiu drept și stâng. Cornul stâng al sinusului venos va deveni sinus coronar, iar cornul drept va primi venele cave. În stadiul S6 (embrion de 12 mm) cordul are aspectul exterior definitiv. În această fază, datorită creșterii accelerate, dimensiunile cordului sunt de 9 ori mai mari decât ale adultului, raportat la dimensiunile embrionului.

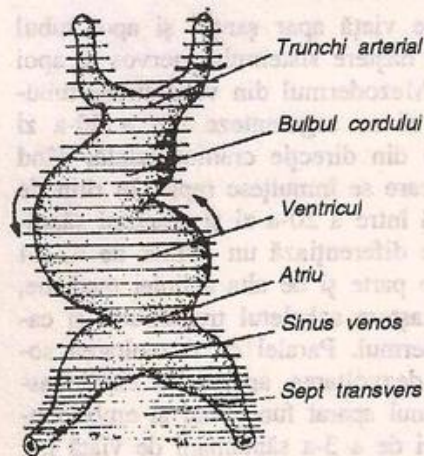
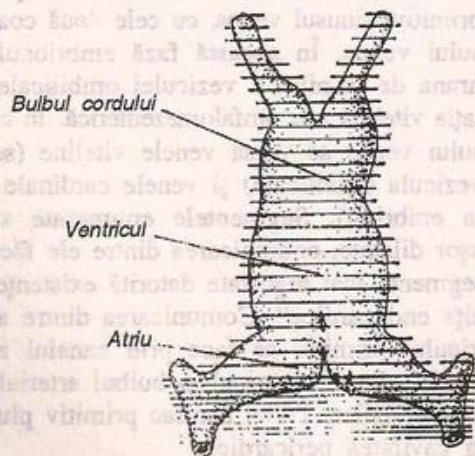


Fig. 9.3 - Încurbarea tubului cardiac primitiv (după Andronescu A., 1987).

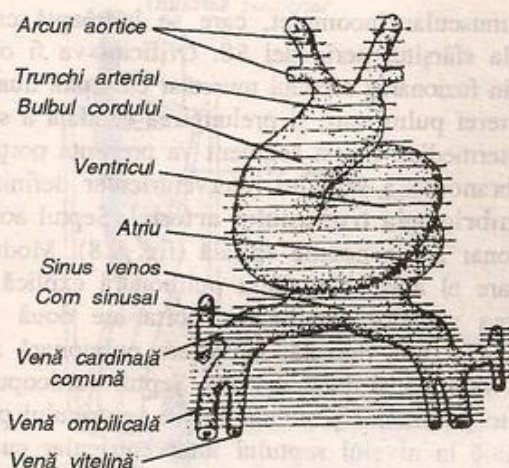


Fig. 9.4 - Repoziționarea segmentelor tubului cardiac primitiv după încurbare și originea viitoarelor compartimente ale cordului (după Andronescu A., 1987).

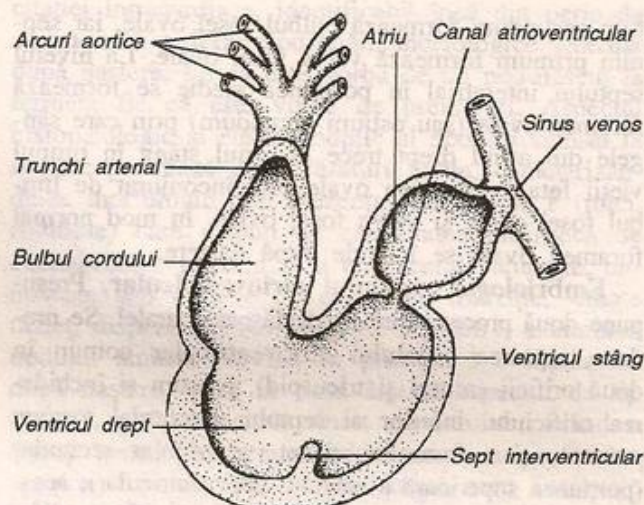


Fig. 9.5 - Secțiune prin tubul cardiac primitiv, după încurbare se observă originea viitoarelor cavități ale cordului (după Andronescu A., 1987).

Paralel, primordiul cordului aflat în regiunea cervicală coboară odată cu septul transvers și suferă concomitent un proces de rotație.

Embriologia septului interatrial. Septul interatrial se formează prin apozitia a două septuri, care nu sunt complet paralele în plan sagital. Septum pri-

mum se naște cranial, coboară caudal spre canalul atrioventricular lăsând inferior un orificiu, *ostium primum*. Într-un moment ulterior, la dreapta septum primum se naște o nouă structură septală, *septum secundum* care este dirijat postero-inferior (fig. 9.6). Când septarea interatrială este deja desăvârșită, sep-

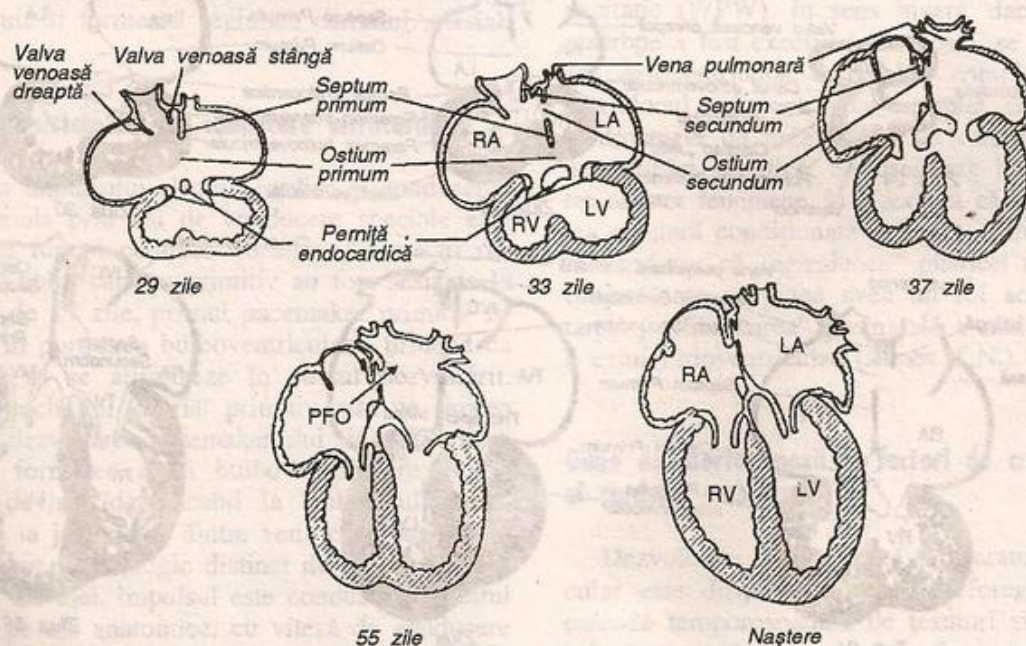


Fig. 9.6 - Secvențele embriologice ale septării interatriale (pentru detalii vezi textul). Septum primum, septum secundum, ostium primum, ostium secundum. RA, atriu drept; LA, atriu stâng; RV, ventricul drept; LV, ventricul stâng; PFO, persistența foramen oval (reprezentare schematică după van Mierop).

tum secundum formează bulbul fosei ovale, iar septum primum formează valva fosei ovale. La nivelul septului interatrial în porțiunea medie se formează foramen ovale (sau ostium secundum) prin care sângele din atriu drept trece în atriu stâng în timpul vieții fetale. Foramen ovale este înconjurat de limbul fosei ovale și valva fosei ovale. În mod normal foramen ovale se închide după naștere.

Embriologia canalului atrioventricular. Presupune două procese care se desfășoară paralel. Se produce septarea canalului atrioventricular comun în două orificii (mitral și tricupid), precum și închiderea orificiului inferior al septului interatrial, *ostium primum*, și a foramenului interventricular secundar (porțiunea superioară a septului interventricular); aceste „închideri” anatomice se realizează prin proliferarea pernițelor endocardice. În aceste structuri se infiltrează miocite și fibroblaști din care se vor naște foițele valvulare (fig. 9.7).

Embriologia septului interventricular. Septarea ventriculului primitiv are loc după septarea atrioventricular. O parte din trabeculele situate pe linia mediană fuzionează începând din regiunea apexului, formând un

sept muscular incomplet, care se îndreaptă cranial abia la sfârșitul perioadei S8. Orificiul va fi obliterat prin fuzionarea septului muscular cu septul trunchiului arterei pulmonare și prelungirea caudală a septului intermediar. Acest segment va prezenta porțiunea membranoasă a septului interventricular definitiv.

Embriologia trunchiului arterial. Septul aortico-pulmonar are o poziție spirală (fig. 9.8). Modul de separare al aortei de artera pulmonară explică dezvoltarea valvelor semilunare: aorta are două valve ventrale și una dorsală, iar artera pulmonară are o valvă ventrală și două dorsale. Septul aortico-pulmonar începe cranial și coboară spre ventriculul primitiv până la nivelul septului interventricular cu care fuzionează. Aorta va lua naștere din ventriculul stâng, iar artera pulmonară din ventriculul drept. Defectul de incorporare al bulbului la peretele ventriculului drept este la originea stenozelor valvulare pulmonare congenitale.

În final cordul va avea configurația cunoscută din cărțile de anatomie. *Atriu drept* (AD) este format din trei porțiuni: atriu primitiv drept care va deveni urechiușa dreaptă, jumătatea dreaptă a canalului

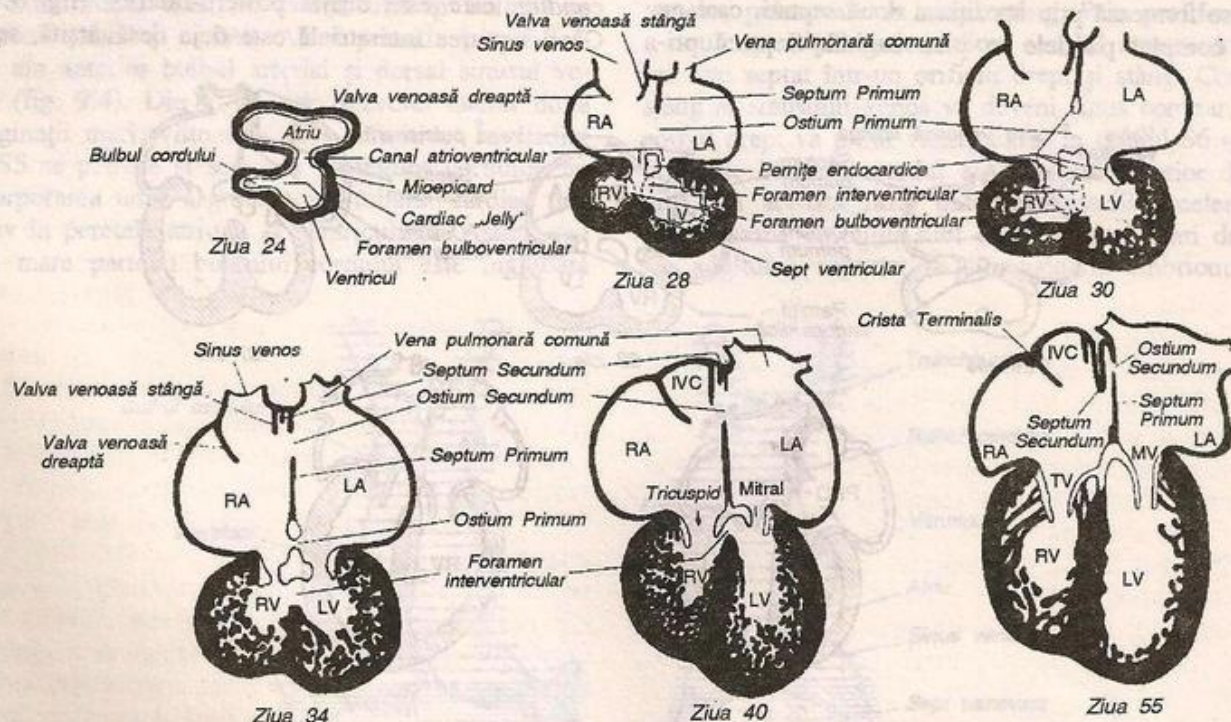


Fig. 9.7 – Diagrama rolului embriologic al buretelor endocardice în dezvoltarea septului atrial și ventricular, precum și a valvelor mitrale și tricuspide. L, stânga; LA, atriu stâng; MV, valvă mitrală; LV, ventricul stâng; R, dreapta; RA, atriu drept; RV, ventricul drept; TV, valvă tricupidă (reprezentare schematică citată de Emmanouilides G.C., 1995).

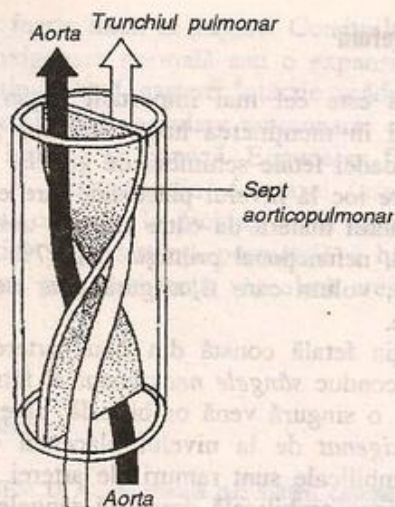


Fig. 9.8 - Formarea septului aorticopulmonar din trunchiul arterial (reprezentare schematică după Andronescu A., 1987).

atrioventricular și sinusul venos. *Atriu stâng (AS)* provine de asemenea din 3 structuri primitive, și anume: atriu primitiv stâng, ce a devenit urechiușă stângă, jumătatea stângă a canalului atrioventricular și vestibulul, care ia naștere prin înglobarea porțiunii comune a venelor pulmonare. *Ventricul stâng (VS)* provine din ventriculul primitiv, iar *ventriculul drept (VD)* are în alcătuire porțiunea caudală a bulbului aortic, căruia îi formează regiunea cornului arterial.

Dezvoltarea sistemului de conducere intracardiac

Inițierea impulsului electric cardiac și conducerea acestui impuls prin căi de conducere speciale este esența unei funcții cardiace normale. Contracții ritmice ale tubului cardiac primitiv au fost sesizate la embrionul de 17 zile, primul pacemaker primitiv fiind situat în porțiunea bulboventriculară, urmând ca sediul său să se atrializeze în cursul dezvoltării. Curbura trunchiului arterial primitiv este un proces esențial în dezvoltarea pacemaker-ului sinoatrial. Imediat după formarea ansei bulboventriculare, nodul sinoatrial devine identificabil la embrionul uman, fiind situat la joncțiunea dintre vena cavă superioară și atriu drept, morfologic distinct de miocitele atrului drept. De aici, impulsul este condus către restul cavităților pe căi anatomice, cu viteză de conducere preferențială și care au fost demonstrate prin studiile de electrofiziologie. Morfogeneza cordului uman continuă și postnatal. Sistemul de conducere al ex-

citației intracardiace, identificabil încă din perioada embrionară suferă modificări morfologice imediat după naștere, fie că este vorba de un nou-născut la termen, fie că este vorba de prematuri. Aspectul histopatologic și electronoptic al nodului sinusal la naștere păstrează încă trăsături fetale, caracterizându-se morfologic prin prezența unor celule P (mici, rotunjite) care dispun de capacitatea intrinsecă de excitabilitate, precum și a unor celule alungite, cunoscute sub numele de celule de tranziție, situate răzleț, dispersat într-o masă de collagen - maturarea nodului sinusal survine în primele 1-2 săptămâni după naștere, când se desăvârșește aspectul de tip „adult“, când miocitele, înalt specializate, având o formă geometrică caracteristică, care au suferit o maturare fiziologică și biochimică sunt inclavate într-o masă densă de collagen. Mecanismul acestei metamorfoze are loc prin posibila intervenție a apoptozei. Procesul de „maturare“ atât la nivelul nodului sinoatrial, cât și la nivelul nodului atrioventricular se face prin dispariția unui număr de celule, de aceea s-a sugerat posibilul rol al apoptozei. În cursul acestui proces, care a primit numele de *degenerare resorbtivă*, dispar și căile de conducere accesorii dintre atri și ventricule, care nu traversează nodul atrioventricular. Persistența anormală a fasciculelor accesorii este la originea sindroamelor de preexcitație (WPW). În sens invers, dacă procesul de resorbție a fost excesiv (over-dose), se instalează blocul atrioventricular congenital complet. Se știe că atât blocul atrioventricular complet, cât și multe din sindroamele de preexcitație au caracter familial cu determinări genetice. Se oscilează încă în înțelegerea acestor fenomene, în a accepta că apoptoza (moartea celulară condiționată genetic) reprezintă primum movens sau că „agresiunea“ matricei de collagen înconjurătoare ar putea avea un rol activ în delimitarea și „fibrozarea“ postnatală a nodului sinusal și a celui atrioventricular (James T.N.).

Gene de morfogeneză și factori de creștere ai cordului embrionar

Dezvoltarea ontogenetică a aparatului cardiovascular este dirijată de gene morforeglatoare, într-o cascadă temporospațială de țesuturi și celule în interacțiune, având ca rezultat final dezvoltarea cordului. Cu toate progresele remarcabile ale geneticii se consideră că înțelegerea fiziopatologiei malforma-

țiilor congenitale de cord este cunoscută la nivel rudimentar. Se admite însă că ele sunt probabil rezultatul tulburării mecanismului de dezvoltare ontogenetică a cordului. Un număr relativ mic de malformații poate fi atribuit unor anomalii cromozomiale, cele mai notorii exemple fiind trisomia 21, trisomiile 13,18 și CATCH 22 (malformație cardiacă, facies anormal, hipoplazia timică, despicătura palatină și hipocalcemie), toate aceste asocieri fiind întâlnite în deleția brațului lung al cromozomului 22. Este afectată o genă de transcripție care are expresie în migrarea celulelor crestei neurale. Sindromul Turner (XO) asociază în 40% din cazuri coarctare de aortă.

Segmentarea inițială a embrionului (în somite) este reglată de genele Hox (*homeobox genes*) situate de-a lungul crestei neurale. Genele pasc (*paired box genes*) reglează dezvoltarea normală a tubului neural și formarea cordului (care, așa cum a putut fi remarcat în subcapitolul de morfogeneză, are loc aproape concomitent). Evidența segmentării primitive își are demonstrația în structura tubului cardiac primitiv.

În afara genelor de morfogeneză intervin și gene care controlează creșterea miocardului embrionar, tulburarea controlului creșterii miocardice în cursul vieții embrionare putând conduce la malformații sau miocardiopatie. Efectul acestor gene de creștere este mediat probabil printr-o cascadă de protooncogene și factori de transducție. Protooncogenele sunt active în timpul proceselor de remodelare, care presupun în afară de creștere celulară și moarte celulară programată, adică apoptoză. Se admite că și apoptoza este o secvență normală în cursul vieții embrionare și fetale și intervine probabil și postnatal.

Există 4 clase (categorii) de factori de creștere în cursul dezvoltării ontogenetice a cordului și expresia lor temporospațială are un rol fundamental în reglarea creșterii intrauterine. Acestea sunt următoarele:

TGFβ – (transforming growth factor β). Este vorba despre un grup de gene foarte potente care induc transformarea endocardului primitiv în celule mezenchimale și comandă apariția pernițelor endocardice;

FGF – (acid and basic fibroblast growth factor);

PDGF – (platelet-derived growth factor) este localizat în miocard și inițiază apariția miocitelor;

IGF – (insulin-like growth factor).

Dezvoltarea ontogenetică a cordului este un proces biomecanic reglat genetic, un exemplu biologic foarte elegant privind interrelația funcție-formă.

Circulația fetală

Placenta este cel mai important organ fetal cu rol esențial în menținerea homeostaziilor fetale. În cursul perioadei fetale schimbul de gaze și substanțe nutritive are loc la nivelul placentei, care este irigată pe versantul matern de către arterele uterine. Plămânul fetal, nefuncțional primește doar 7% din debitul cardiac, volum care îi asigură doar necesitățile de creștere.

Circulația fetală constă din două artere ombilicale, care conduc *sângele neoxigenat* al fătului către placenta și o singură venă ombilicală, care conduce *sângele oxigenat* de la nivelul placentei către făt. Arterele ombilicale sunt ramuri ale arterei iliaice interne, iar vena ombilicală drenează sângele în sinusul portal, de unde prin ductul venos ajunge în vena cavă inferioară. Ajuns la nivelul atriului drept, majoritatea sângelui scurt-circuitează plămânul (nefuncțional în cursul vieții fetale) și prin foramen ovale ajunge în atriul stâng sau prin canalul arterial în aortă. Trebuie remarcată existența a trei șunturi caracteristice exclusiv circulației fetale, care se închid funcțional postnatal, și anume: ductus venosus, care scurt-circuitează circulația hepatică, foramen ovale și canalul arterial, care scurt-circuitează circulația pulmonară. Pentru a putea realiza această deviere de circulație, rezistența vasculară pulmonară este foarte crescută în timpul vieții fetale.

Circulația postnatală

Imediat după expulzie, cu ocazia primei respirații începe ventilația pulmonară și plămânul devine un organ funcțional, unde au loc schimburile gazoase. În mod brusc, rezistența vasculară pulmonară scade, în timp ce fluxul sanguin prin artera pulmonară crește de 8-10 ori. Paralel crește întoarcerea venoasă pulmonară la nivelul atriului stâng, se schimbă raportul presiunilor între circulația sistemică și cea pulmonară și, ca urmare, se închid întâi funcțional (primele 10-15 ore de viață) și apoi anatomic (5-7 zile) atât foramen ovale, cât și canalul arterial. Foarte curând după naștere nu mai există nici un fel de comunicare între circulația sistemică și cea pulmonară.

Există câteva circumstanțe clinice care favorizează persistența postnatală a acestor structuri fetale. Astfel, asfixia la naștere și hipoxia postnatală favorizează persistența canalului arterial la prematurii cu

greutate foarte mică la naștere. Condițiile care interferează o oxigenare normală sau o expansiune pulmonară optimă după naștere întârzie scăderea fiziologică a rezistenței vasculare pulmonare, ceea ce conduce la hipoxie și cianoză. Expunerea fătului la inhibitorii ai prostaglandin sintetazei (aspirina, indometacina) conduce la închiderea in utero a canalului arterial și persistența postnatală a hipertensiunii pulmonare prin rezistență vasculară crescută.

Bibliografie

- ANDRONESCU A.: Anatomia dezvoltării omului (Embriologie medicală). Edit. Medicală, București. 1987, p. 11-45 și 125-138.
- ARENDT M.J., WYLLIE A.H.: Apoptosis: Mechanisms and roles in pathology. Academic press, international review of experimental pathology, 1991, p. 223-254.
- CIOFU CARMEN: Apoptoza și cordul: între morfogeneză și patogenează. Med. modernă 1997; 4(1): 31-34.
- EMMANOULIDES G.C., ALLEN H.D., RIEMENSCHNEIDER T.A., GUTGESELL H.P.: Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents including the fetus. Williams & Wilkins, 1995, p. 1-59, 687, 746.
- JAMES T.N.: Normal and abnormal consequences of apoptosis in human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. Circulation 1994; 90 (1): 556-569.
- KAJSTURA J., NANSUKHAIM M., CHENG W., REISS K., KRAJEWSKI S., REED J.C.: Programmed cell death and expression of the protooncogene bcl. 2 in myocytes during postnatal maturation of the heart. Exp. Cell. Res. 1995; 219: 110-921.
- LEVEEN M.I., TUDEHOPE D., THEARLE J.: Essentials of neonatal medicine. Blackwell Scientific Publication, 1987, p. 6-16, 217-233.
- VAN MIEROP: Morphological development of the heart. In Berne R.M. (ed.): Handbook of physiology. Bethesda, Maryland, 1979, p. 1-28.

MALFORMAȚII CONGENITALE DE CORD

Carmen Ciofu

Epidemiologia malformațiilor congenitale de cord

Epidemiologie bolilor neinfecțioase stabilește prevalența, asocierea cu alte boli și factori implicați în etiologie și patogenie. Informațiile astfel obținute

constituie argumente pentru măsuri de supraveghere a stării de sănătate a populației și a programelor naționale de sănătate publică. În țările dezvoltate bolile congenitale de cord (BCC) reprezintă o problemă prioritară pentru sănătatea publică (25% din totalul malformațiilor). Progresele rapide ale tehnicilor de diagnostic și tratament au schimbat dramatic destinul bolnavilor și al familiilor acestora în ultimii 50 ani. Au apărut probleme noi, cum ar fi durata și calitatea vieții la adult, a copiilor tratați chirurgical pentru BCC, încadrarea lor socială (oportunitatea sarcinilor, riscul recurenței bolii), problema asigurărilor medicale etc.

Majoritatea malformațiilor congenitale de cord își au originea în morfogeneza anormală a tubului cardiac primitiv din primele 50 zile ale vieții embrionare.

Cardiologia pediatrică își concentrează atenția asupra acelor malformații care ar putea scurta durata de viață a pacientului. Cardiologul de adult este confruntat cu alte probleme ale aceluiași capitol de patologie. Istoria naturală a BCC face ca un număr mic de bolnavi netratați în copilărie să atingă vârsta adultă; apar în schimb complicațiile pe termen lung ale foștilor operați pe cord. Există un punct de vedere diferit al impactului BCC asupra timpului pe care îl afectează acestei probleme pediatrii cardiolog sau cardiologul de adult. Țările cu experiență în domeniu au ajuns la concluzia că registrul de BCC nu aduce date suficiente privind prevalența malformațiilor congenitale. Unele cazuri subclinice rămân nediagnosticate (bicuspidia valvelor aortice, de exemplu), altele rămân neînregistrate (malformațiile grave care au determinat moartea intrauterină a fătului). Diagnosticul prenatal a condus la întreruperea sarcinilor cu feți suferind de BCC cu rezultate terapeutice incerte (sindromul de cord stâng hipoplazic, de exemplu). Cu toți acești factori care influențează prevalența BCC, indiferent de locul unde s-a cercetat, aceasta pare să fie de 5-8/1000 nașteri.

Sexul copilului influențează puțin incidența BCC, deși este demonstrată o predominanță a sexului masculin pentru transpoziția de vase mari (TGA) și stenoza aortică valvulară.

Factorii genetici sunt incriminați cel mai des în apariția BCC. În mod clasic se acceptă că ei intervin *multifactorial* în sensul unui complex de interacțiuni între factorii genetici (intrinseci) și factorii de mediu (greu de cuantificat uneori). Este remarcă-

tă o incidență familială crescută a defectelor obstructive ale cordului stâng. Ultimele decenii au subliniat incidența ridicată a asocierii BCC cu sindroame genetice cunoscute (27% după unele statistici). Aproximativ 9% dintre copiii cu malformații congenitale de cord sunt purtătorii unui sindrom Down. Asocieri recunoscute sunt semnalate în sindroamele Noonan, Turner, Williams, Marfan sau Holt Oram. În schimb, în peste 90% din cazuri TGA apare ca o malformație cardiacă izolată.

Asocierea BCC cu sindroame cromozomiale a fost raportată la 15% dintre nou-născuți și 35% dintre feți, dar nici un tip de malformație cardiacă nu este patognomonică pentru un anumit sindrom cromozomial. Identificarea unei BCC impune cercetarea anomaliilor asociate și eventual evaluare citogenetică. Incidența crescută (40%) a canalului atrioventricular (CAV) în sindromul Down și a leziunilor obstructive ale cordului stâng în sindromul Turner este bine cunoscută.

Transmiterea mendeliană este demonstrată în 3% din BCC. Transmiterea autozomal dominantă este exemplificată de sindroamele Marfan, Williams și Holt Oram, iar transmiterea autozomal recesivă de sindromul Ellis van Creveld.

Determinismul multifactorial al BCC explică un risc de recurență în frătrie de 5%, ceea ce este un risc majorat față de populația generală. Riscul recurenței este mai mare pentru leziunile comune. Există și o „concordanță anatomică”, ceea ce înseamnă că același tip de leziune, de exemplu leziune obstructivă a cordului stâng, se întâlnește la mai mulți indivizi din familie cu grade diferite de severitate.

Factorii teratogeni sunt răspunzători doar de o minoritate din BCC (sub 5%). Se pot incrimina următorii (medicamente, toxice sau infecții): tratamentul femeii gravide cu litru, amfetamine, anticonvulsivante sau tranchilizante, consumul de alcool (crește incidența defectului septal), diabetul matern (risc majorat pentru tetrada Fallot sau trunchi arterial comun). Sindromul rubeolei congenitale (sindrom Gregg) exemplifică tradițional intervenția unei infecții virale în apariția malformațiilor cardiace.

Toate aceste cunoștințe nu permit însă o prevenire eficientă a BCC atât timp cât factorii genetici (cei mai implicați), chiar dacă sunt cunoscuți nu pot fi deocamdată influențați. Prevenirea malformațiilor congenitale rămâne un deziderat.

Varietatea extremă a malformațiilor congenitale de cord amplificată de un număr mare de posibile asociații de leziuni și grade variate de gravitate (au fost identificate peste 195 variante anatomice) fac clasificarea lor dificilă. Utilizarea criteriului anatomic sau etiologic nu este suficient de informativă. Cea mai sofisticată și mai pretențioasă propunere de clasificare a BCC a fost făcută de R. van Praagh în 1964 și ea rămâne general acceptată în ciuda complexității ei. Autorul utilizează relația între poziția cordului și situsul visceral (denumind situs solitus poziția comună a atrului drept în dreapta, de aceeași parte cu ficatul) și introduce noțiunea concordanță atrioventriculară și ventriculoarterială atunci când analizează conexiunea etajului atrial cu cel ventricular și conexiunea marilor vase la ventricule. În cele ce urmează am adoptat o clasificare patogenetică a BCC sugerată de ediția din 1996 a reputatului volum de cardiologie pediatrică Moss și Adams.

A. Comunicare anormală între circulația sistemică și pulmonară.

B. Anomalii ale tractului de ieșire din ventriculul stâng.

C. Anomalii ale tractului de ieșire din ventriculul drept.

D. Anomalii ale valvelor atrioventriculare.

E. Originea anormală a marilor vase și a arterelor coronare.

F. Anomalia de întoarcere a circulației venoase pulmonare.

G. Malpoziția cordului și situsul visceral.

A. Comunicarea anormală între circulația sistemică și cea pulmonară (sunt stânga-dreapta)

Defectul septal atrial (DSA)

Definiție: comunicare anormală între cele două atrii.

Incidența DSA reprezintă 6-10% din totalul BCC, fiind întâlnit cu o incidență de 1/1 500 nașteri. Incidența este aparent mai mare dacă raportarea se face la adult, la care BCC complexe sau greu de tolerat hemodinamic nu mai sunt întâlnite. S-a notat asociere frecventă între DSA și sindromul Holt Oram sau sindromul Poland.

Variante anatomice: *foramen ovale* este o structură fetală care permite comunicarea interatrială în timpul vieții intrauterine și scurt-circuitarea circulației pulmonare. Acest orificiu se închide funcțional și apoi anatomic curând după naștere, formându-se un perete fibros care acoperă fosa ovală. DSA poate avea 4 sedii la nivelul septului interatrial. Clasificarea defectului se face în raport de poziția orificiului față de *fosa ovală*. Astfel, forma cea mai comună este situată central (median), chiar la nivelul fosei ovale și pentru criterii embriologice este denumită *DSA tip ostium secundum*. În ordinea descrescândă a incidenței se situează *DSA tip ostium primum* – aflat în porțiunea caudală a septului interatrial, în apropierea inserției valvei atrioventriculare bicuspidă. Orificiul este situat anterior de fosa ovală. DSA situate posterior sunt fie de tip *sinus venos* (posterior de fosa ovală) sau de tip *sinus coronar* (inferior și anterior de fosa ovală). Ultimele două variante (cele mai rar întâlnite) sunt relativ frecvent asociate cu anomalie parțială de întoarcere venoasă pulmonară.

Hemodinamică: DSA permite un șunt stângadreapta care conduce la suprasolicitarea (eventual dilatarea) cavităților drepte prin încărcarea volumetrică a acestora și apoi prin debit pulmonar crescut. Doar 10% din purtătorii acestui defect dezvoltă în

a 3-a – a 4-a decadă de viață hipertensiune pulmonară ireversibilă prin boală vasculară pulmonară secundară. Defectul anatomic este de mici dimensiuni, debitul șuntului fiind determinat de complianța relativă a celor două ventricule.

Simptomatologie: tabloul clinic poate fi extrem de variabil, de la bolnav total asimptomatic, la existența unui suflu sistolic de gradul II-III, cu maximum de intensitate la baza cordului și un zgomot II întărit sau dedublat. Dacă diagnosticul se pune în perioada de sugar, hiperdebitul pulmonar se poate întovărăși de infecții respiratorii repetate. Copilul mai mare dezvoltă moderată dispnee de efort.

Explorări paraclinice:

Radiografia poate da relații normale sau se poate constata moderată cardiomegalie cu proeminența arcului arterei pulmonare și circulație pulmonară mai evidentă.

ECG evidențiază ritm sinusal (comun la copil), pe când la adult se pot întâlni ritm joncțional și crize de tahicardie supraventriculară. Undele P pot fi înalte (semn de supraîncărcare ventriculară dreaptă) cu unde P negative în DII-DIII.

Echocardiografia 2D stabilește prezența defectului și dimensiunile lui (greu de apreciat în defectele de fosă ovală) (fig. 9.9, 9.10). Pentru adult se consideră că echografia transesofagiană (TEE) este

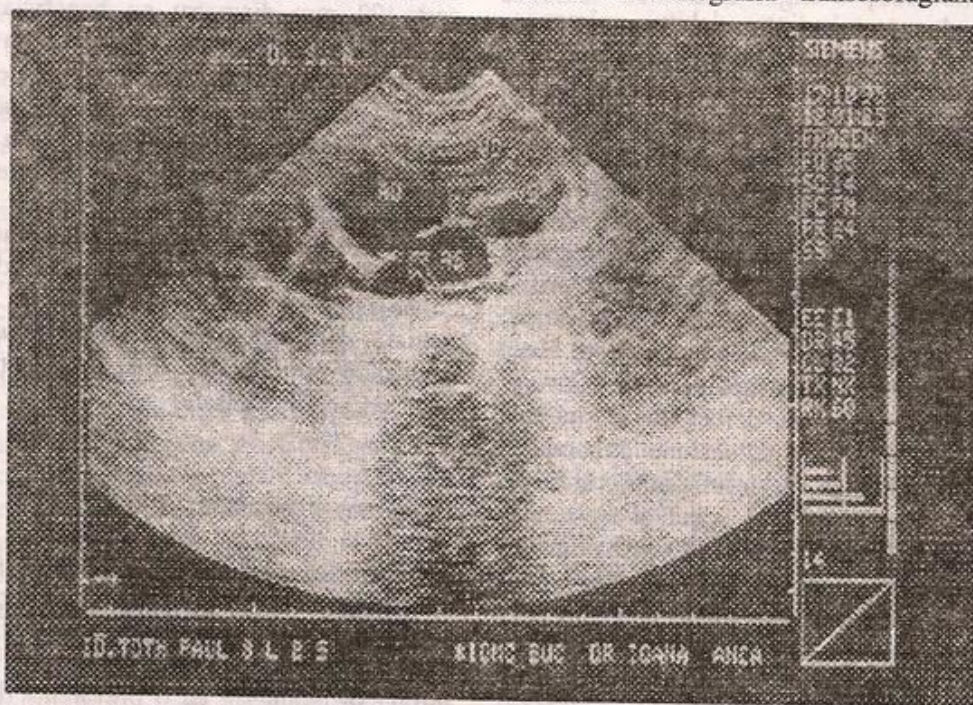


Fig. 9.9 – Defect septal atrial tip ostium secundum la un sugar în vârstă de 3 luni, aspect echografic 2D (colecția IOMC, Dr. Ioana Anca).

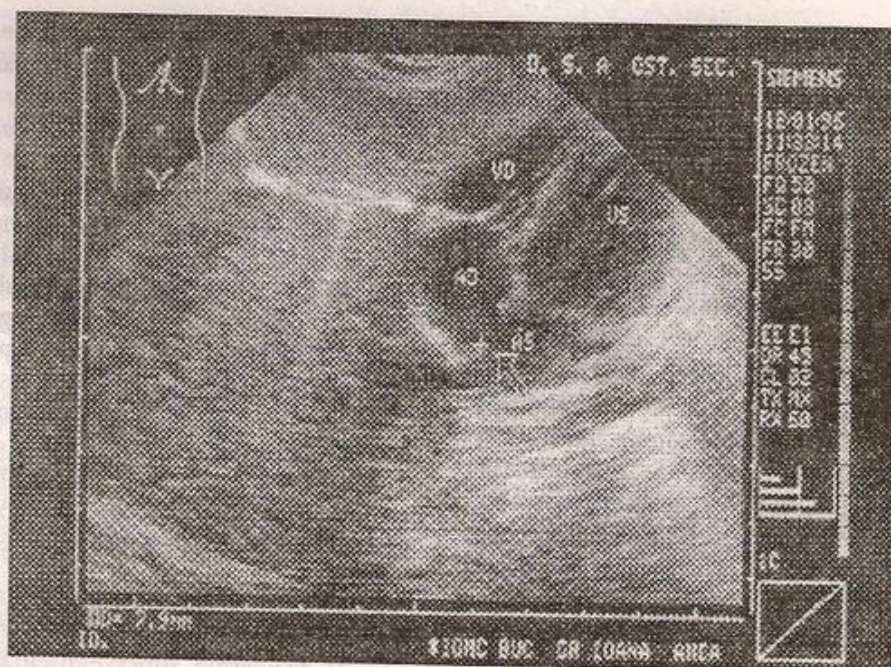


Fig. 9.10 – Defect septal atrial larg, tip ostium secundum, aspect echografic 2D. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

metoda optimă de diagnostic al celor 4 variante anatomice a DSA.

Echo Doppler vizualizează un flux interatrial cu viteză crescută mediosistolic. Volumul șuntului se apreciază făcând raportul dintre debitul pulmonar (QP) și debitul sistemic (QS): QP/QS. Doppler color obiectivează direcția șuntului și eventual întoarcere venoasă anormală. Există serioase controverse privind utilitatea explorării sistematice hemodinamice și angiocardiografice preoperatorii.

Istorie naturală: debitul mic prin DSA face ca în mod obișnuit această leziune să fie bine tolerată. S-au semnalat cazuri de închidere spontană a orificiului de comunicare (14-60%) la copilul cu vârsta cuprinsă între 2-8 ani, dar mecanismul nu este bine înțeles. Momentul și frecvența închiderii sunt invers proporționale cu dimensiunea defectului și debitul șuntului. DSA conduce la hipertensiune pulmonară fixă și se poate complica cu insuficiență cardiacă în a 3-a-a 4-a decadă de viață, când și frecvența tulburărilor de ritm (flutter atrial) este mai ridicată. 5-10% din pacienții de sex masculin dezvoltă boală vasculară obstructivă pulmonară după vârsta de 20 ani. DSA se complică rar cu endocardită bacteriană.

Tratament:

1. Închiderea DSA prin plasarea unui ocluder pe cale endovenoasă prin tehnica Rashkind constituie

modalitatea cea mai frecventă de abordare terapeutică. Ocluder-ul are forma unei umbrele care se deschide în atrul stâng și „se prinde” de peretele orificiului. Defectele cu dimensiuni sub 4 mm sau peste 22 mm diametru nu beneficiază de această metodă. Pentru DSA cu diametrul între 18-22 mm s-a preconizat metoda dublei umbrele.

2. Tratamentul chirurgical este indicat dacă raportul QP/QS are o valoare $> 1,5/1$ sau mai exact este $2/1$. Respectând criteriile de selecție, vârsta optimă pentru intervenție este 4-5 ani cu rezultate postoperatorii foarte bune. Rezultatele sunt mai puțin satisfăcătoare dacă operația are loc după vârsta de 24 ani și dacă presiunea arterială în circulația pulmonară depășește 40 mmHg. Tulburările de ritm semnalate postoperator aduc în discuție preexistența unor anomalii sinusale.

Defectul septal ventricular (DSV)

Definiție: comunicare anormală între cele două ventricule la nivelul septului interventricular.

Incidență: DSV este cea mai frecventă BCC (20%), fiind depășit procentual doar de bicuspidia aortei. Se întâlnește cu o prevalență de 1,5-3,5/1000 nașteri. Numărul cazurilor întâlnite la adult este mai

mic, deoarece există cazuri de închidere spontană a defectului. 5% din cazuri se asociază unor anomalii cromozomiale (trisomie 21, trisomie 18).

Variante anatomice: 80% din cazurile de DSV prezintă comunicare la nivelul septului membranos în porțiunea superioară a septului interventricular, în apropierea valvelor aortice și a tractului de ieșire din ventriculul stâng. În 5-8% din cazuri DSV este infundibular, lângă valva pulmonară, în apropierea tractului de ieșire a ventriculului drept. În 5-8% cazuri defectul este muscular, situat în apropierea joncțiunii septului muscular cu peretele ventricular.

Hemodinamică: DSV exemplifică perfect tipul șuntului stânga-dreapta. Modificările hemodinamice depind de dimensiunile anatomice ale defectului și rezistența întâmpinată de fluxul de sânge cu direcție stânga-dreapta. Asocierea stenozei pulmonare (SP) limitează valoarea șuntului, protejând plămânul de supraîncărcare circulatorie. Magnitudinea șuntului depinde remarcabil de rezistența vasculară pulmonară. Se utilizează termenul de *DSV-restrictiv* pentru un șunt cu debit mic, care nu permite egalizarea presiunilor între cele două ventricule, totdeauna presiunea din ventriculul stâng (VS) rămânând superioară. *DSV-nerrestrictiv* denumește hemodinamic un șunt mare, care permite egalizarea presiunilor celor două ventricule. În acest moment șuntul devine facultativ. Rezistența vasculară pulmonară crescută la nou-născut explică absența suflului la naștere și apariția lui mai tardivă, pe măsură ce rezistența pulmonară scade cu vârsta (primele luni de viață).

Debitul pulmonar crescut conduce la întoarcere venoasă crescută, suprasolicitarea și hipertrofia ventriculului stâng.

Răspunsul circulației pulmonare la supraîncărcare (de debit!) este foarte variabil (intervine un factor individual de natură genetică). Păstrarea nemodificată a rezistenței pulmonare condiționează un șunt stânga-dreapta cu debit constant. Creșterea presiunii pulmonare (prin boala vasculară obstructivă) face ca valorile presiunii din circulația pulmonară să depășească pe cele sistemice și șuntul se inversează la nivelul DSV. Asistăm la dezvoltarea *complexului Eisenmenger*. Hipertensiunea pulmonară fixă se instalează după vârsta de 2-3 ani, chiar în DSV cu debit foarte mare. Deoarece regimul de solicitare al ventriculului drept (VD) depinde de debitul șuntului și rezistența vasculară pulmonară,

se recunosc cel puțin trei situații, raportat la modificările hemodinamice:

a) debit mic – rezistență vasculară pulmonară redusă. Șuntul stânga-dreapta este permanent bine tolerat, nu se dezvoltă hipertensiune pulmonară;

b) debit mare – rezistență vasculară pulmonară moderat crescută. DSV este etichetat ca larg dacă orificiul de comunicare are dimensiunile aortei. Debitul pulmonar crescut conduce la suprasolicitarea VS care se poate decompensa, dar răspunde bine la terapie medicală. Sugarii obolesc la supt și au o stare de nutriție deficitară;

c) debit mare – rezistență pulmonară crescută. În sistolă direcția șuntului este stânga-dreapta, dar în diastolă este posibilă inversarea lui. Hipertensiunea pulmonară de debit este de așteptat după vârsta de 6-12 luni și se manifestă prin tahipnee, transpirații abundente, oboseală la supt. Diagnosticul diferențial cu o infecție pulmonară supraadăugată este foarte dificil la sugari.

Simptomatologie: absența suflului în perioada neonatală nu este excepțională. Simptomatologia steta-custică a DSV se caracterizează printr-un suflu sistolic intens, rugos, de gradul III-IV, cu maximum de auscultație în spațiul IV intercostal stâng, cu iradiere „în spiță de roată”, însoțit de frează catar și eventual bombarea regiunii precordiale. Șunturile largi se însoțesc de dificultate de alimentație și deficit nutrițional. Semnele de încărcare circulatorie pulmonară constau în tahipnee, tiraj, raluri de edem pulmonar.

Examen paraclinice:

Radiografia pulmonară reflectă impactul modificărilor hemodinamice. În șunturile mici, aspectul este normal. În defectele medii există cardiomegalie moderată și accentuarea desenului vascular pulmonar (fig. 9.11, 9.12). Întoarcerea venoasă crescută conduce la hipertrofia VS. După vârsta de 2 ani, în șunturile largi, hipertensiunea pulmonară realizează aspecte caracteristice ale siluetei cardiace, cu bombarea arcului mijlociu stâng și discrepantă între periferia pulmonară clară și aspectul vascular perihilar accentuat.

ECG este nemodificat în șunturile mici. În șunturile largi se înregistrează semne de suprasolicitare VS și P pulmonar, când s-a instalat hipertensiunea pulmonară.

Echocardiografia 2D este metoda optimă de obiectivare a defectului anatomic. Dimensiunile DSV se compară cu orificiul aortei. Dacă DSV are un

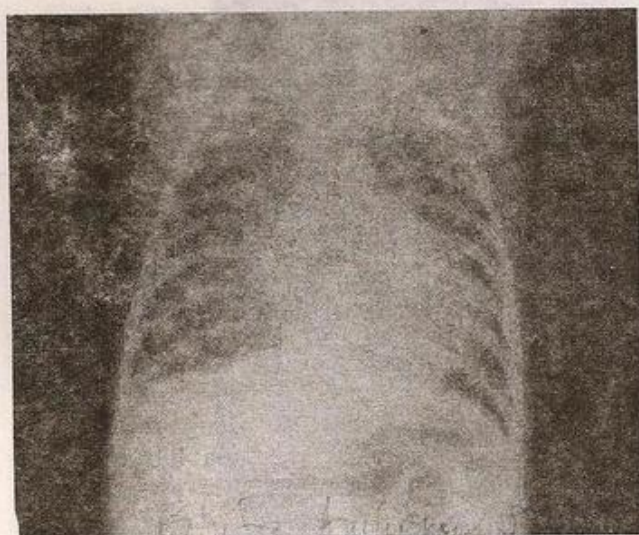


Fig. 9.11 - Defect septal ventricular larg cu încărcare vasculară pulmonară la un sugar de 5 luni, aspect radiologic.

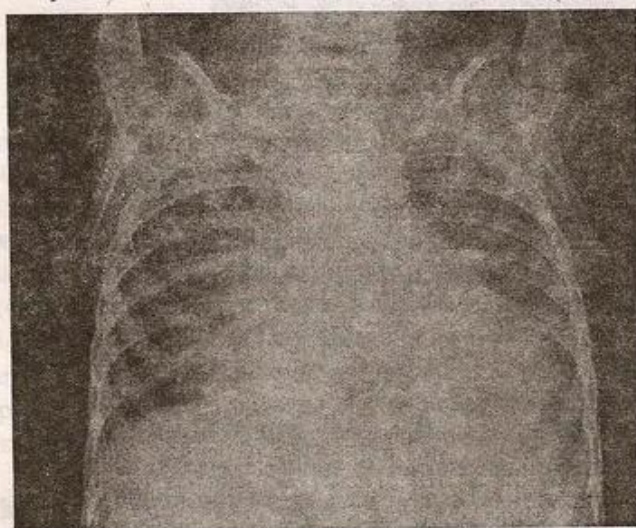


Fig. 9.12 - Defect septal ventricular larg cu încărcare ventriculară pulmonară la un băiat de 2 ani și 9 luni, aspect radiologic.

diametru de $1/3$ din orificiul aortei defectul este etichetat ca „mic“. El este „mediu“ dacă reprezintă $1/2$ sau $2/3$ din acest diametru și „larg“ dacă are dimensiuni egale (fig. 9.13, 9.14).

Echo Doppler poate calcula gradientul de presiune interventricular și raportul QP/QS (> 2 constituie indicație de intervenție chirurgicală).

Cateterismul cardiac nu mai este considerat obligatoriu nici preoperator, deși este singura metodă care permite măsurarea exactă a debitului șuntului și a rezistenței pulmonare, precum și valorile presiunii în artera pulmonară.

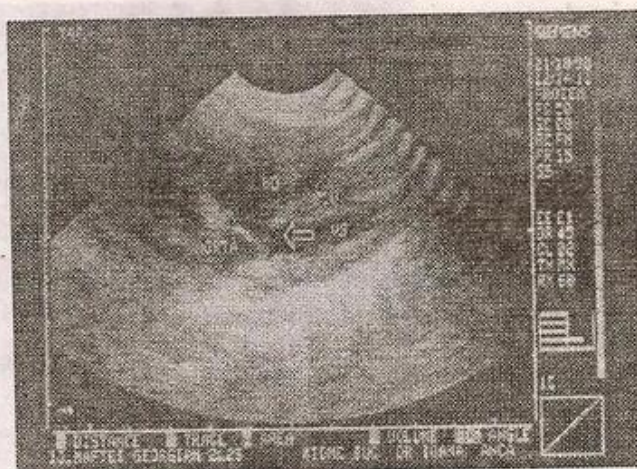


Fig. 9.13 - Defect septal ventricular la nivelul septului membranos; sugar în vârstă de 2 luni și jumătate, aspect ecografic 2D. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

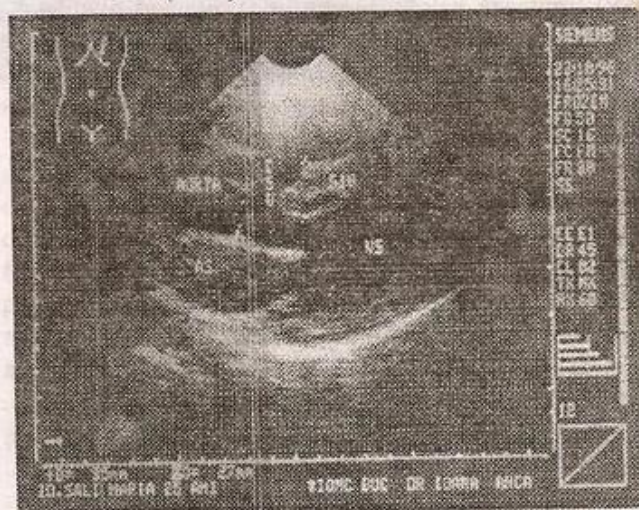


Fig. 9.14 - Defect septal, ventricular larg cu dilatarea ventriculului stâng, aspect ecografic 2D. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

Angiocardiografia a lăsat precizări privind eventuale defecte asociate, dar are mare valoare pentru chirurg.

Istoria naturală depinde mult de dimensiunile DSV și rezistența pulmonară. Un defect mic este bine tolerat și un procent de 70-80% dintre acestea se închid spontan sub vârsta de 2 ani cu prețul unui anevrism de sept interventricular fără consecințe clinice. DSV cu debit mare conduce la insuficiență cardiacă în primele 6 luni de viață, dar răspunde favorabil la terapie medicală. DSV larg dezvoltă după 6-12 luni hipertensiune pulmonară de debit. Apare morbiditate pulmonară mare în primul an de viață. În aceste cazuri indicația operatorie se

pune chiar sub vârsta de 1 an, deși la vârstele mici mortalitatea postoperatorie este mai ridicată. După vârsta de 2 ani șunturile largi dezvoltă boală vasculară pulmonară obstructivă. Orice DSV, indiferent de mărime, se poate închide spontan, dar este mai probabilă această evoluție în DSV restrictive. Pericolul endocarditei bacteriene este mare în DSV, vegetațiile situându-se de obicei pe marginea orificiului, în cavitățile ventriculare drepte, pe valva septală a tricuspidei.

Tratament: DSV cu debit mic nu necesită intervenție chirurgicală. Probabilitatea endocarditei bacteriene nu constituie indicație operatorie.

Apariția hipertensiunii pulmonare în primul an de viață impune cateterism cardiac. Dacă $QP/QS < 2/1$, iar presiunea în artera pulmonară și rezistența pulmonară sunt normale nu sunt indicații de tratament chirurgical. Defectele mari nerestrictive necesită corecție chirurgicală totală între 1-2 ani. Indicația de intervenție chirurgicală este reprezentată de următoarele date: raport $QP/QS > 1,5$ și rezistența arterioară pulmonară $> 7 \text{ U/m}^2$.

Tratamentul preoperator al insuficienței cardiace se face cu furosemid (scăderea presarcinii) și captopril (scăderea postsarcinii). Utilitatea tratamentului cu digoxin este discutabilă în accepția unor autori.

Intervenția chirurgicală se execută cu CEC (circulație extracorporală), reparația se face cu petec de dacron. Postoperator se pot constata șunturi reziduale (care impun uneori reintervenția), disfuncție ventriculară, bloc de ramură dreaptă, bloc AV sau aritmii ventriculare, mai puțin frecvente ca în operația corectoare din tetrada Fallot. Tehnicile paliative, cum ar fi banding-ul arterei pulmonare, sunt dezavuate de standardele actuale de eficiență, deoarece limitează posibilitățile unei corecții totale ulterioare. Endocardita bacteriană se poate instala dacă există șunt rezidual.

Canalul atrioventricular (CAV) (defectul septal atrioventricular)

Definiție: comunicare anormală interatrială și interventriculară (zona centrală a cordului) asociată cu anomalia valvelor atrioventriculare (în cazurile complete există o valvă atrioventriculară unică).

Incidență: reprezintă 4-5% din toate bolile congenitale de cord având o prevalență de 0,19/1000

nașteri. Forma completă este cea mai comună și însoțește 40% din cazurile de sindrom Down.

Anomalii anatomice: comunicarea interatrială are loc în porțiunea inferioară a septului (*DSA - ostium primum*), iar comunicarea interventriculară în porțiunea superioară a septului sub inserția valvelor atrioventriculare. Acestea au modificări de structură. Valva mitrală are de obicei 3 foițe, dintre care două mediane, iar valva tricupidă, mai puțin afectată, prezintă subdezvoltarea valvei septale. În formele parțiale există doar o despicătură (cleft) a valvei mitrale anterioare, care permite regurgitarea sistolică. Ambele valve atrioventriculare (AV) se inseră pe sept la același nivel și se poate vorbi de o valvă AV unică, având 5 elemente valvulare. Dacă există orificii mitrale și tricuspide *distincte* se poate vorbi de canal AV parțial.

Hemodinamică: leziunea complexă are ca rezultat un șunt stânga-dreapta, care are debit mare și conduce rapid la *supraîncărcare pulmonară*, agravat de regurgitația sistolică prin valva AV. Debitul șuntului este influențat de rezistența arterioară pulmonară. Există un *șunt obligatoriu*, neinfluențat de starea circulației pulmonare, permanent, între ventriculul stâng și atriul drept. Defectul realizează o comunicare largă în zona centrală a cordului. Comunicarea are loc atât în plan sagital (DSA, DSV), cât și într-un plan perpendicular la nivelul valvelor AV. Debitul pulmonar crescut favorizează apariția precoce a bolii vasculare pulmonare obstructive.

Simptomatologie: existența unui șunt larg între circulația sistemică și pulmonară conduce la apariția precoce a simptomatologiei clinice, înaintea vârstei de 3 luni în 30% din cazuri și sub vârsta de 1 an în toate cazurile. Manifestarea clinică este dominată de insuficiența cardiacă globală sau de infecții pulmonare repetate, dificultăți de alimentație, ritm de creștere nesatisfăcător. Auscultator se percepe un suflu holosistolic, foarte aspru, de gradul III-IV sugerând DSV, dar în apariția căruia intervine și regurgitația mitrală.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidențiază cardiomegalie cu proeminența atriului drept și stâng. Desenul vascular pulmonar este foarte accentuat prin supraîncărcare circulatorie în cadrul dublului șunt stânga-dreapta.

ECG evidențiază PR prelungit (bloc AV), supraîncărcare biatrială, deviere la stânga a axului QRS, supraîncărcare biventriculară.

Echocardiografia 2D evidențiază defectele anatomice descrise (DSA tip *ostium primum*, DSV de tip superior, valvă AV unică) (fig. 9.15, 9.16).

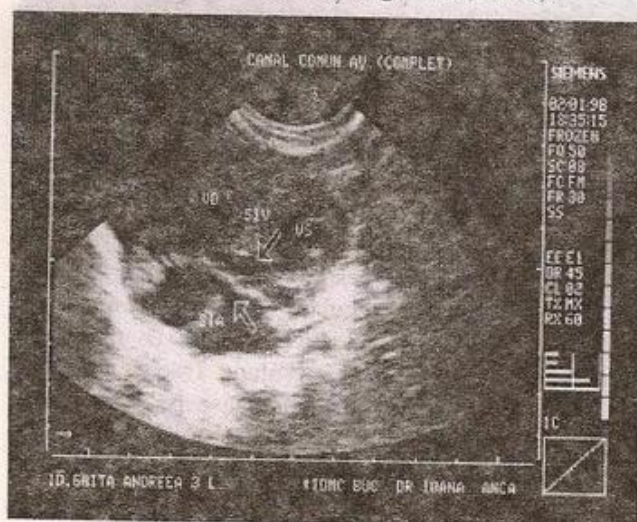


Fig. 9.15 - Canal atrioventricular, forma completă; comunicare interventriculară la nivelul septului membranos, comunicare interatrială tip *ostium primum*, aparat valvular atrioventricular unic, aspect echografic 2D la un sugar cu sindrom Down. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

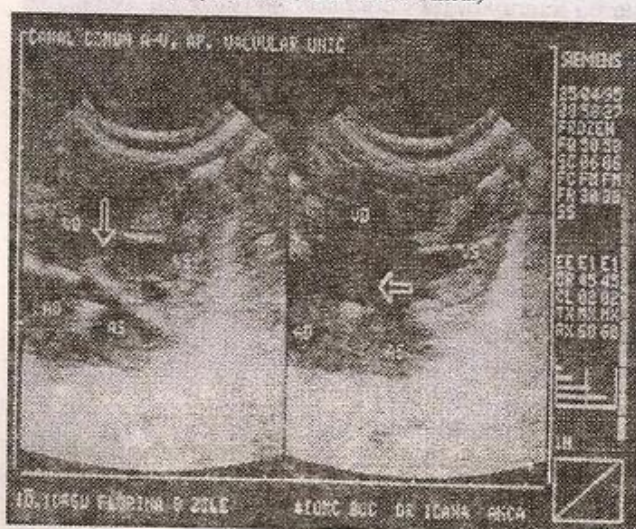


Fig. 9.16 - Canal atrioventricular, forma completă; se constată un orificiu larg în zona „centrală” a cordului, aspect echografic la un nou-născut de 8 zile. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

Cateterismul cardiac confirmă leziunile anatomice descrise, iar angiocardiografia demonstrează amestecul liber al sângelui celor 4 camere în zona centrală a cordului. Debitul pulmonar crescut condiționează întoarcere pulmonară crescută care suprasolicitează VS.

Istorie naturală: leziunea este dificil de tolerat și fără corecție chirurgicală formele complete nu supraviețuiesc vârstei de 15 ani. Boala vasculară obstructivă pulmonară se instalează precoce, în special în sindromul Down. Repetatele infecții respiratorii și episoadele de decompensare ventriculară stângă (mai ușor de tratat medical) impun corecție totală precoce.

Tratamentul chirurgical este singura soluție recomandabilă. Banding-ul arterei pulmonare se practică la sugari dacă nu este posibilă corecția totală. În mod corect se operează între vârsta de 6-12 luni prin tehnica Rastelli, cu un singur patch, care include DSA și DSV. Mult mai dificilă este reconstituirea celor două valve AV competente. În centrele de chirurgie cu mare experiență mortalitatea operatorie este de 10-15%.

Persistența canalului arterial (PCA)

Definiție: comunicare anormală între circulația sistemică și pulmonară la nivelul canalului arterial persistent, situat între artera pulmonară și aorta toracică, unde pătrunde la 5-10 mm, distal de emergența arterei subclaviculare stângi.

Canalul arterial este un rest al celui de-al 6-lea arc aortic identificat încă din a 6-a săptămână de gestație, având rol important în timpul circulației embriofetale, fiind sediul scurt-circuitării pasive a circulației pulmonare. Sângele este astfel drenat într-un teritoriu cu rezistență vasculară redusă (circulația placentară). Această formațiune anatomică, caracteristică vieții fetale se închide funcțional în primele 12 ore de viață și anatomic în primele 3 săptămâni, printr-un proces de fibroză. Cordonul fibros restant este cunoscut sub numele de *ligamentum arteriosus*. Pentru închiderea canalului arterial intervine efectul constrictiv al creșterii cantității de oxigen din sânge, imediat postnatal. Acest efect este direct proporțional cu vârsta gestației, fiind puțin evident la prematurul mai mare de 1000 g. Dacă se dorește menținerea deschisă a canalului arterial imediat postnatal, se poate interveni cu perfuzii cu prostaglandină.

Hemodinamică: debitul sângelui prin PCA depinde de diametrul și lungimea canalului arterial, diferența de presiune între aortă și artera pulmonară, rezistența circulației sistemice, respectiv rezistența vasculară pulmonară, vârsta gestației. Dacă dimensiunile canalului sunt mici (lungime, diametru) rezistența pulmonară relativ ridicată face ca șuntul să

fie mic. Dacă este vorba de un canal de mari dimensiuni direcția și volumul șuntului sunt dictate de raportul presiunilor aortă/arteră pulmonară. Debitul mare printr-un șunt larg realizează supraîncărcarea circulației pulmonare, creșterea rezistențelor. PCA are consecințe clinice și modalități evolutive și terapeutice diferite dacă ne referim la prematur sau nou-născut la termen.

• **Persistența canalului arterial la prematur.**

Prematurul cu greutate mică la naștere (sub 1500 g) are particularități hemodinamice legate de vârstă. Foarte caracteristic este sistemul de redistribuție a sângelui la prematur, constând dintr-un flux sanguin mai redus spre tractul gastrointestinal și rinichi (explică enterocolita ulceronecrotică, de exemplu) și un flux sanguin crescut spre regiunea cefalică (explică incidența ridicată a hemoragiilor craniene) și spre plămân, la nivelul PCA, ceea ce conduce la supraîncărcarea circulatorie a plămânilor. Prematurul nu este capabil să limiteze șuntul printr-o rezistență vasculară crescută, de aceea „encombrarea” plămânilor este frecventă, plămânul prematurilor fiind supus presiunilor sistemice prin existența șuntului stânga-dreapta de la nivelul PCA. Scăderea drenajului limfatic pulmonar de după naștere favorizează edem alveolar sesizat și de creșterea presiunilor necesare ventilației asistate. Răspunsul PCA la acțiunea vasoconstrictoare a oxigenului este în directă legătură cu durata gestației, deci insuficient, și PCA rămâne deschis.

PCA la prematurul peste 1500 g și fără detresă respiratorie (care a primit surfactant profilactic sau a cărui mamă a primit steroizi) se manifestă clinic prin insuficiență ventriculară stângă (întoarcere venoasă pulmonară crescută), manifestată prin tahipnee, tahicardie și raluri (edem alveolar). Echocardiografic se poate evidenția PCA. Tratatamentul medical al insuficienței cardiace și închiderea farmacologică a PCA constituie recomandarea comună. În practică închiderea farmacologică a PCA la prematur se încearcă înaintea vârstei de 10 zile cu indometacin în doză de 0,2 mg/kg i.v. în 3 doze succesive, administrate i.v. cu pompa de perfuzie, la interval de 12-24 ore. Este necesară o diureză bună și valori ale creatininei care să nu depășească 1,6 mg/dl. Se estimează că PCA se închide spontan spre vârsta de 2-3 luni, dacă manipularea farmacologică nu a reușit.

PCA la prematurul sub 1000 g, cu detresă respiratorie severă în primele zile de viață: administrarea de surfactant favorizează vindecarea pulmonară, dar pe măsură ce boala pulmonară se vindecă scade rezistența vasculară pulmonară, crește debitul

sângelui prin PCA, identificat >80% din cazuri. Ventilația mecanică impune presiuni de ventilație tot mai mari pentru a învinge rezistența pulmonară; debitul sângelui prin PCA poate fi atât de mare încât suflul să nu mai fie audibil. Paralel cu supraîncărcarea pulmonară se realizează scăderea irigației altor organe (în timpul diastolei scade nedorit presiunea diastolică în aortă). În aceste cazuri s-a demonstrat că închiderea chirurgicală a PCA înaintea vârstei de 10 zile are efect benefic, scăzând durata și presiunea necesară pentru ventilație asistată. În practică, chiar fără complicații hemodinamice majore, se încearcă închiderea farmacologică a PCA la orice prematur sub 1000 g, în a 3-a zi de viață. Numai dacă după 72 ore de administrare de indometacin insuficiența ventriculară stângă nu este controlată, se va avea în vedere ligatura chirurgicală a canalului arterial.

• **Persistența canalului arterial la nou-născutul la termen:**

Incidență: PCA reprezintă 5-10% din BCC, fiind întâlnită cu o frecvență de 1/2 000 nașteri. Pentru neînchiderea PCA la alte vârste decât la prematuri (unde există circumstanțe hemodinamice speciale) s-au avansat mai multe ipoteze etiologice, dintre care una incriminează virusul rubeolei, care se pare că interferează formarea unui țesut elastic arterial normal.

Hemodinamică: toate șunturile stânga-dreapta, inclusiv șuntul prin PCA, depind de dimensiunile canalului și rezistența vasculară pulmonară. Printr-un canal arterial scurt, cu diametrul redus, rezistența pulmonară crescută din perioada neonatală limitează cantitatea de sânge care ajunge la plămân. Cu excepția unui suflu sistolic de gradul I-II (rareori componenta diastolică este percepută), nu se pot identifica alte semne clinice și paraclinice. PCA de dimensiuni mai mari conduce la încărcare vasculară pulmonară (fig. 9.17), manifestată prin tahipnee, iritabilitate, creștere deficitară, întoarcere venoasă crescută, hipertrofie compensatorie a ventriculului stâng. Precordium hiperdinamic, asociat unui suflu sistolodiastolic (în care domină componenta sistolică) cu zgomot II întărit la bază constituie semnele clinice caracteristice ale PCA. În timp, se instalează boala vasculară pulmonară obstructivă precedată de hipertensiune pulmonară (de debit). Magnitudinea reală a debitului prin șunt este greu de cuantificat chiar prin metode invazive (cateterism cardiac, angiocardiografie) care permit în schimb măsurători obiective privind valoarea presiunii în artera pulmonară și a rezistenței arteriole.

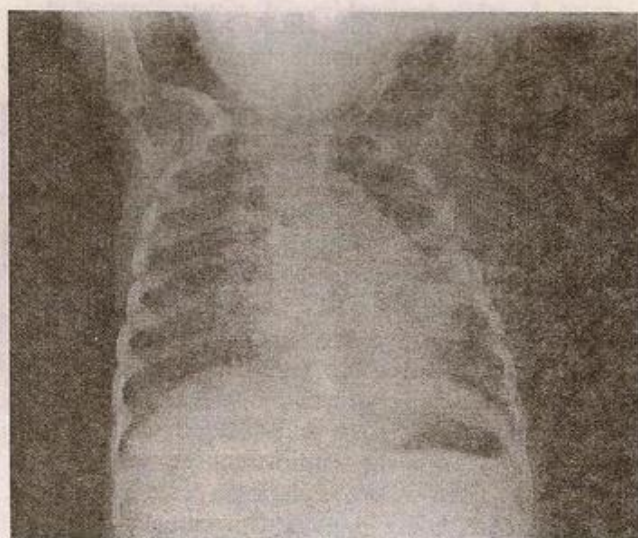


Fig. 9.17 - Persistența canalului arterial (PCA) cu șunt larg stânga-dreapta și încărcare vasculară pulmonară, aspect radiologic la un sugar în vârstă de 6 luni; operat la 7 luni, evoluția postoperatorie bună.

Tratament:

1. Manipularea farmacologică a PCA este posibilă *exclusiv la prematuri*; ea este inoperantă la nou-născutul la termen sau la alte vârste și nu vor fi făcute tentative în acest sens.



A

2. Închiderea PCA prin ocluder a devenit o practică curentă în centrele cu experiență în cardiologia pediatrică intervențională (fig. 9.18 A și B). Introducerea ocluder-ului se face pe cale *arterială*, existând discuții privind momentul optim, tipul de ocluder, eficiența în timp.

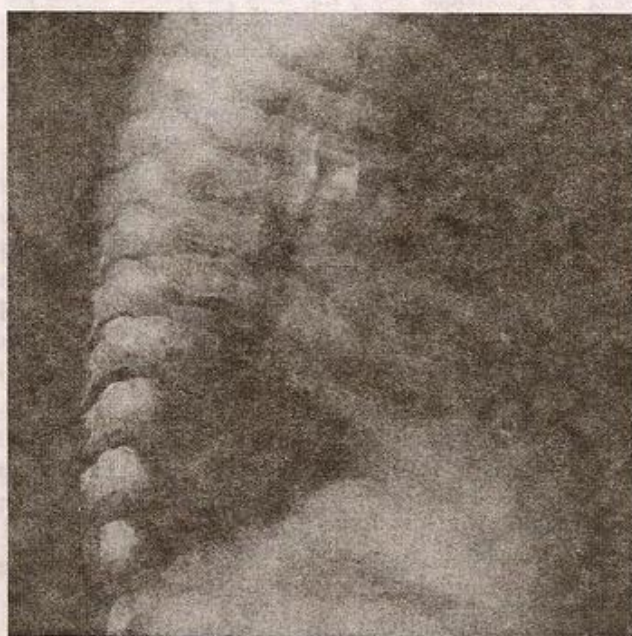
3. Tratamentul chirurgical se face printr-o tehnică mai simplă decât în alte șunturi stânga-dreapta, nefiind necesară CEC. Se preconizează *secțiunea* și nu ligatura PCA, existând situații de recanalizare după ligatura simplă. Singura contraindicație este reprezentată de hipertensiunea pulmonară fixă. Coarctația de aortă asociată PCA complică tehnica chirurgicală.

B. Anomalii ale tractului de ieșire din ventriculul stâng

Stenoza aortică valvulară (SA)

Definiție: tulburare de ejecție sistolică a ventriculului stâng consecutivă strâmtării orificiului aortic valvular.

Incidență: cea mai frecventă BCC este *bicuspidia aortică*, care este însă asimptomatică în copilă-



B

Fig. 9.18 - Persistența canalului arterial. A: Aspect radiologic, proiecție antero-posterioară, după închiderea canalului arterial prin ocluder Amplatzer; se vizualizează ocluder-ul care este radioopac. B: Același caz, imaginea radiologică de profil. (Colecția Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, București.)

rie, dar devine stenotică la adult. SA valvulară reprezintă 3-6% din BCC, fiind de trei ori mai frecventă la sexul masculin. În 20% din cazuri se asociază cu alte anomalii.

Anomalii anatomice: valvulele aortice semilunare sunt îngroșate, rigide, unite prin marginile lor libere, alcătuind un „dome”, cu convexitatea spre lumenul aortei, având un orificiu central stenotic. Inelul valvular aortic este și el subdezvoltat. În mod secundar se dezvoltă hipertrofia VS și uneori dilatația poststenotică a aortei ascendente.

Hemodinamică: anomalia hemodinamică esențială constă în gradientul de presiune între VS și aortă în timpul perioadei de ejecție sistolică. Gravitatea SA ca și consecințele hemodinamice se judecă în funcție de gradientul sistolic (forma gravă > 60 mmHg) și suprafața valvulară (formă gravă < 0,5 cm²/m² suprafață corporală). Aria efectivă în sistolă se calculează după formula Gorlin. Un gradient de 45 mmHg se însoțește de o scădere a fracției de ejecție de 40%! În condiții de repaus debitul VS rămâne adecvat, dar în timpul efortului crește mult gradientul de presiune. Inițial VS se hipertrofiază pentru a face față acestei sarcini, dar în timp se instalează insuficiența VS și stază retrogradă. Aprovizionarea cu sânge a miocardului poate fi compromisă prin reducerea fluxului diastolic în arterele coronare.

Simptomatologie: în formele comune copilul este asimptomatic sau poate avea un suflu sistolic descoperit la un examen clinic de rutină.

În SA strânsă (orificiul valvular < 0,5 cm²/m² suprafață corporală, gradient > 60 mmHg), se înregistrează semne clinice ca fatigabilitate la efort, dureri anginoase, dureri abdominale, transpirații profuze, sincope (debitul cardiac nu poate asigura un flux cerebral adecvat). Moartea subită poate surveni în 19% din cazuri, mai ales cu ocazia unui efort fizic. Examenul obiectiv detectează un suflu sistolic de ejecție, de gradul III-IV, care iradiază pe traiectul arterelor carotide, având maximum de ausculție la baza cordului. Suflul este mai puțin audibil în formele severe de boală iar dispariția suflului este egală cu progresia SA. În 20% din cazuri se poate percepe un suflu de regurgitație aortică, care devine mai evident cu ocazia endocarditei bacteriene supradăugate.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică arată în mod obișnuit un cord de dimensiuni normale, eventual cu vârful ro-

tunjit (hipertrofie ventriculară stângă concentrică). Mărirea de volum a VS nu exprimă de obicei gradul stenozei. Este posibilă vizualizarea aortei dilatare (poststenotică) sau stază retrogradă pulmonară (supraîncărcare vasculară pulmonară).

ECG poate fi normală, chiar în unele SA strânse. HVS și subdenivelarea ST însoțită de inversarea undei T în derivațiile precordiale sugerează SA severă. Magnitudinea undelor R și Q în V6 este predictibilă pentru severitatea stenozei.

Testul la efort face parte dintre investigațiile recomandate, deși poate fi normal chiar într-o SA strânsă la copil. Depresiunea segmentului ST cu 1 mm la efort este sugestivă pentru un gradient transsistolic > 50 mmHg. Aceeași semnificație o are și scăderea TA la proba de efort.

Echocardiografia 2D evidențiază stenoza aortică valvulară, hipertrofia VS, dimensiunea cavității VS la sfârșitul diastolei (fig. 9.19, 9.20 și 9.21). Echo Doppler permite evidențierea vitezei fluxului sanguin prin zona stenozată și calculul gradientului de presiune transvalvulară. Calculul ariei valvulare reprezintă un important element de prognostic și totodată criteriu obiectiv pentru măsuri terapeutice.

Cateterismul și angiocardiografia nu sunt absolut necesare înainte de efectuarea valvuloplastiei.

Tratament:

1. **Valvuloplastia cu balon** reprezintă indicația terapeutică de primă alegere în orice SA cu gradient transstenotic > 60 mmHg, cu o suprafață < 0,5 cm²/m²

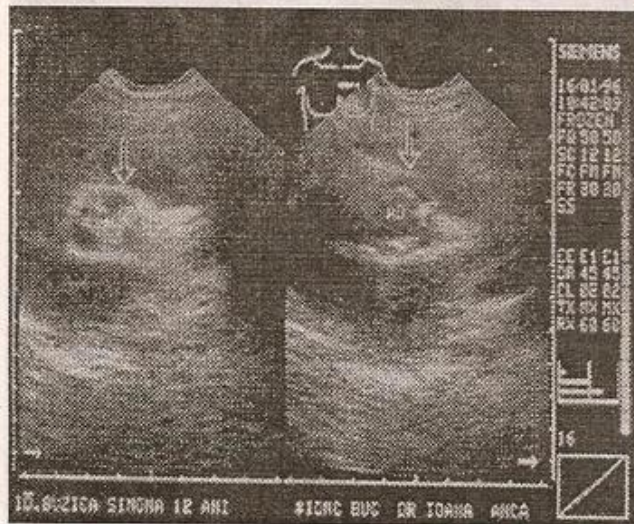


Fig. 9.19 – Stenoză aortică valvulară la o fetiță de 12 ani; valva sigmoidă aortică mult îngroșată, hiperechogenă, cu deschidere redusă în timpul sistolei, aspect echografic 2D. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

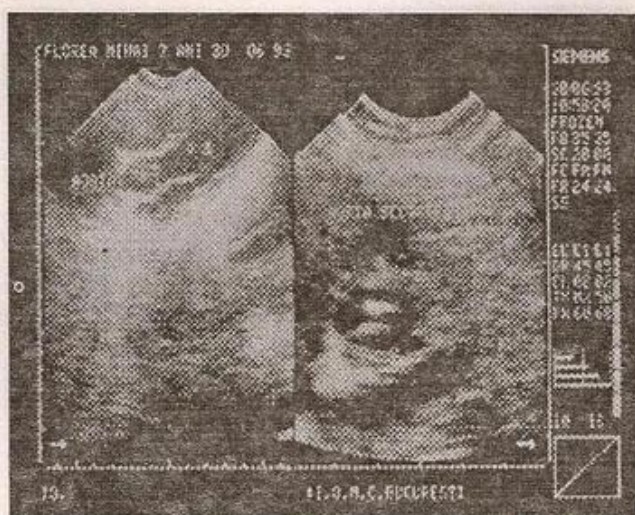


Fig. 9.20 - Stenoză aortică valvulară la un băiat în vârstă de 7 ani. Valva aortică îngroșată, intens hiperechogenă, aspect echografic 2D. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

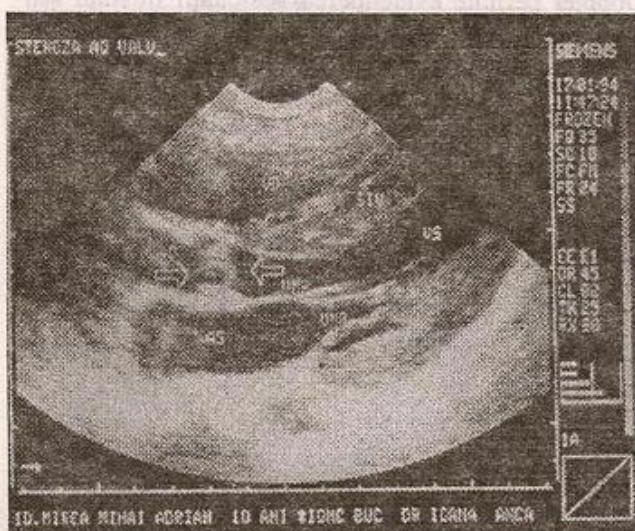


Fig. 9.21 - Stenoză aortică valvulară la un băiat în vârstă de 10 ani; valva sigmoidă aortică mult îngroșată, hiperechogenă, cu aspect „en dôme”. Hipertrofie concentrică ventriculară stângă, aspect echografic 2D. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

suprafață corporală. Valvuloplastia se soldează și cu un grad de regurgitare aortică medie, sesizabilă în aproape toate cazurile.

2. **Valvulotomia** (chirurgicală) are același efect secundar (regurgitare aortică). Restenozarea postoperatorie este posibilă prin calcificarea valvelor restante.

3. **Înlocuirea valvei aortice cu o valvă prostetică** reprezintă o opțiune mai nouă. Se utilizează gre-

fă de aortă sau grefă de arteră pulmonară plasată în poziția aortei. Succesul postoperator depinde în mare măsură de experiența echipei chirurgicale.

• **Stenoza aortică critică la nou-născut și sugar.** SA cu manifestări clinice precoce constituie o urgență terapeutică. Sugarul se prezintă cu semne clinice de insuficiență cardiacă (cardiomegalie, tahicardie, congestie pulmonară), suflu sistolic apical. Așa cum este de presupus, efectul terapiei medicale este modest. Severitatea tabloului clinic impune atenție privind leziunile obstructive etajate la nivelul cordului stâng (sindrom Shone), mult mai greu de tratat. Asocierea fibroelastozei contribuie la scăderea performanțelor VS. Se încearcă valvuloplastie cu balon, deși unele centre de tratament consideră că **valvulotomia** (chirurgicală) s-ar solda cu rezultate superioare.

Stenoza aortică supravalvulară (SASV) și sindromul Williams

Definiție: îngustare congenitală a aortei ascendente, care cuprinde o zonă variată (difuz sau localizat) situată deasupra emergenței arterelor coronare. Afecțiunea se transmite autozomal dominant.

Anatomic, este vorba de hipoplazia aortei ascendente, realizată prin îngroșarea și dezorganizarea mediei aortei. Deși arterele coronare se nasc înaintea zonei de stenoză, ele suferă foarte precoce un proces de ateroscleroză. Caracterul genetic al acestei anomalii a fost relativ recent individualizat. În 1993 s-a identificat gena pentru stenoza aortică supravalvulară situată pe aceeași subunitate cromozomială cu elastina, la nivelul brațului lung al cromozomului 7.

Incidența SASV este 1/25 000 nou-născuți – anomalia vasculară tipică poate fi întâlnită izolat (ca trăsătură autozomal dominantă) sau ca manifestare aortică în cadrul sindromului Williams, afecțiune multisistemică cu debut în prima copilărie, caracterizată prin facies particular („elfin”) (fig. 9.22), hipercalcemie și boală vasculară multiorganică (SASV, leziuni coronariene, renale etc.) (fig. 9.23, 9.24 și 9.25). Media aortei indivizilor afectați evidențiază un aranjament bizar al fibrelor elastice (fig. 9.26, 9.27), collagen în cantitate excesivă, în mare contrast cu aspectul mediei aortice normale, alcătuită din straturi paralele de țesut elastic. Mutația genei pentru elastină (brațul lung al cromozomului 7) alterează structura și funcționalitatea aortei, vas al cărui perete are în structură o mare cantitate de țesut elas-



Fig. 9.22 - Facies tipic în sindromul Williams (facies elfin).

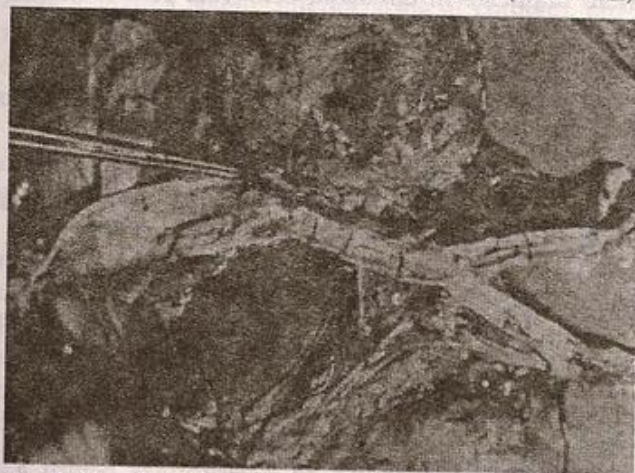


Fig. 9.23 - Stenoză aortică supravalvulară, cu impregnare calcară a peretelui arterial evidentă pe întreaga lungime a aortei, bifurcație și arterele iliace comune (aspect anatomopatologic macroscopic).

tic. Aspectul fenotipic din sindromul Williams are expresie clinică foarte variabilă, unii purtători de genă fiind asimptomatici. În afara identificării genei, echocardiografia Doppler oferă criterii obiective de încadrare, existând posibilitatea de a cuantifica apropierea pereților aortei la nivelul joncțiunii sinotubulare.

Simptomatologia cardiacă seamănă cu cea din SA, existând risc de insuficiență cardiacă (la sugari), infarct precoce sau moarte subită în copilărie.



Fig. 9.24 - Aspect histopatologic în cazul din fig. 9.23. Artera gastrică cu calcificare și îngroșare a limitantei elastice interne; proliferarea intimei.

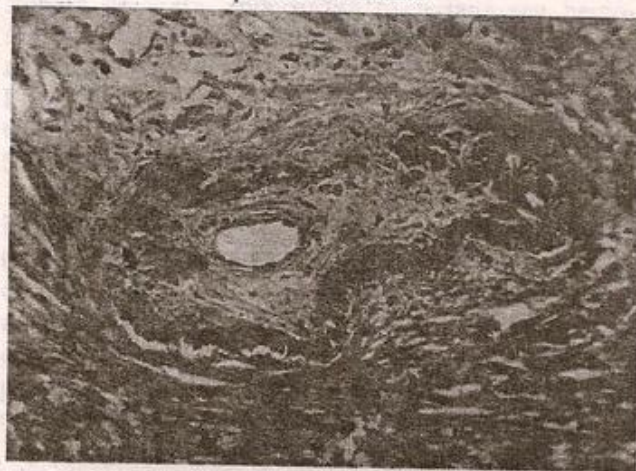


Fig. 9.25 - Același caz ca în fig. 9.23, aspect histopatologic al unui vas arterial la nivelul miocardului; proliferarea intimei, calcificarea limitantei elastice interne.



Fig. 9.26 - Sindrom Williams, aspect histopatologic. Structura anormală a țesutului elastic al peretelui arterial.

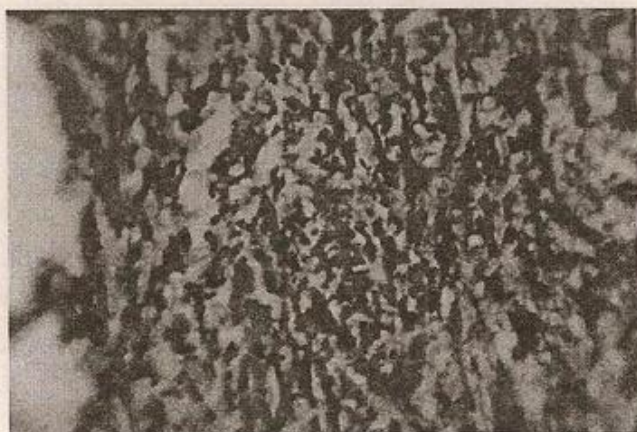


Fig. 9.27 – Sindrom Williams, aspect microscopic al peretelui aortei; structura anormală a stratului elastic al peretelui vascular.

Explorări paraclinice: ECG demonstrează hipertrofia VS și semne de ischemie miocardică. *Echo 2D* sugerează strâmtorarea aortei ascendente.

Tratamentul formelor severe este decepționant. Insuccesul valvuloplastiei și valvulotomiei a făcut să se considere că înlocuirea aortei hipoplastice cu greșă prostetică este soluția de ales, cu toate marile dificultăți tehnice și financiare pe care le presupune.

Coarctafia de aortă (CoA)

Definiție: zonă de îngustare a lumenului arterial situată obișnuit la joncțiunea între arcu aortic și aorta descendentă (toracică) la locul de inserție al ligamentului arterial (juxtaductal).

Incidență: CoA reprezintă 6-8% din BCC, fiind clasificată între leziunile obstructive ale cordului stâng. CoA se poate transmite autozomal dominant, ca un defect al mediei arteriale. Este cea mai frecventă leziune asociată sindromului Turner (35%).

Anomalii anatomice: lungimea zonei de coarctafie, ca și sediul îngustării, poate fi variabilă; există coarctafia aortei abdominale la distanță de canalul arterial. Se poate considera că originea malformației este un defect al mediei aortei caracterizat prin dispariția stratului de țesut elastic de la acest nivel, asociată cu proliferarea intimei. Necroza elastică medială constituie substratul histologic pentru un posibil anevrism de aortă. CoA poate face parte dintr-un complex de leziuni obstructive ale cordului stâng: stenoza mitrală congenitală, bicuspidia aortei, stenoza aortică valvulară, stenoza aortică supravalvulară, coar-

ctafia de aortă. Toate aceste anomalii sunt elemente constitutive ale sindromului Shone.

Hemodinamica este dominată de hipertensiunea arterială (hiperTA), care se dezvoltă deasupra zonei de coarctafie aortică, asociată cu hipotensiune arterială poststenotică, care are ca principală consecință hipoperfuzia jumătății inferioare a corpului. Această situație a condus la descrierea „clasică” a copilului cu CoA având aspect „atletic” și pletoric, precum și hipertensiune arterială la membrele superioare în contrast cu aspectul gracil al jumătății inferioare a corpului asociat cu hipotensiune arterială la membrele inferioare. Tulburările de irigație favorizează dezvoltarea circulației colaterale, un adevărat bypass al zonei coarctate. HiperTA nu este numai de cauză mecanică ci poate interveni și activarea mecanismului renină-angiotensină pus în funcție de hipovascularizația renală. VS se hipertrofiază concentric pentru a-și crește debitul sistolic ca răspuns la post-sarcina pe care o are de învins. Cele mai frecvente artere implicate în circulația colaterală sunt ramurile arterei subclaviculare stângi și arterele intercostale, perechile a III-a și a IV-a.

Simptomatologia diferă după gradul de severitate al coarctafiei și vârsta la care se face referire. Se descriu trei aspecte clinice majore:

- a) Sugar cu insuficiență cardiacă.
- b) Copil cu hipertensiune arterială.
- c) Copil cu suflu sistolic.

a) *Sugar cu insuficiență cardiacă.* Debutul clinic precoce (la sugar) este semn sigur de gravitate a leziunii (CoA gravă). Simptomatologia devine evidentă după închiderea foramen ovale și PCA, când debitul sistolic al VS este silit să traverseze zona de strâmtorare aortică. Funcția ventriculară se menține un timp normală, dar VS se hipertrofiază pentru a reuși depășirea gradientului. Crește TA deasupra zonei de coarctafie. Dacă zona de coarctafie este foarte întinsă și foarte îngustă, VS se decompensează hemodinamic (imediat postnatal) deoarece nu are timp să se hipertrofieze. Dacă se adaugă și un șunt stânga-dreapta printr-un DSV asociat, semnele de insuficiență cardiacă sunt catastrofale și, netratată în primele 10-15 zile de viață, poate conduce la deces. Din cauza insuficienței VS nu se poate demonstra hipertensiunea arterială, iar încărcarea circulatorie pulmonară (DSA, PCA) îndreaptă atenția clinicianului spre șuntul stânga-dreapta. Diagnosticul de CoA la sugar și nou-născut este dificil, chiar dacă se practică echocardiografia 2D.

b) CoA la copil. De obicei diagnosticul este evocat la un școlar de vârstă mică la care se descoperă discrepanța între valorile TA de la membrele superioare și inferioare (atenție: acest semn deosebit de important poate lipsi!). Pulsul femural absent sau slab bătut poate fi un semn evocator, dar și el este inconstant, mai ales în insuficiența cardiacă. Auscultator se evidențiază un suflu sistolic de eiecție cu maximum de auscultație apical sau pe marginea stângă a sternului, însoțit (sau nu) de frează catar în furculița sternală. Oricare din aceste semne poate fi discret (sau poate lipsi) deoarece CoA poate fi largă, insuficiența VS scade valoarea TA sistolică, trunchiul brahiocervical se poate naște sub zona de coarctare a aortei, artera subclavie poate fi și ea stenotică etc.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidențiază la sugar un aspect nespecific constând din cardiomegalie și încălcarea circulației pulmonare. Copilul mai mare poate prezenta alungirea arcului inferior stâng al cordului, eroziunea marginii inferioare a coastelor (după vârsta de 5-6 ani) și amprentă de esofag realizată de dilatația postductală a aortei, după zona de coarctare.

ECG evidențiază HVS (hipertrofia VS), cu atât mai sugestivă cu cât vârsta copilului este mai mică și s-a exclus prin alte mijloace de diagnostic SA.

Echocardiografia 2D exclude alte cauze malformative asociate. Secțiunea suprasternală a axului lung evidențiază coarctarea aortei toracice superioare. Echo Doppler are mare valoare diagnostică, căci sesizează sediul obstrucției, severitatea consecințelor hemodinamice ale CoA după viteza sângelui. Un gradient de 70-80 mmHg la nivelul coarctăției este considerat semn de gravitate, în schimb un gradient de numai 20 mmHg încadrează CoA într-o formă clinică ușoară. Gradientul nu exprimă totdeauna severitatea defectului, gradientul având valoare mică chiar în CoA strânsă prin disfuncția VS (scăderea debitului cardiac), leziuni multiple obstructive ale cordului stâng (sindrom Shone) sau PCA larg, care permite scurt-circuitarea volumului de sânge obligat să străbată zona aortică îngustată.

MRI în proiecție sagitală sau parasagitală este considerată cea mai fiabilă metodă imagistică pentru obiectivarea exactă a zonei CoA.

Cateterismul și angiografia sunt metode valoroase pentru definirea exactă a anatomiei și severității coarctăției. Pentru sugar, cateterismul arterial este di-

ficil tehnic (cu posibile complicații), de aceea se practică cateterism venos cu abordarea anterogradă (transseptală) a VS. Se obțin date importante privind funcția VS, starea rezistenței pulmonare, canalul arterial persistent și circulația colaterală. Se stabilește cu precizie gradientul presiunii transstenotice. Cea mai precisă metodă de obiectivare a CoA prin metode invazive este aortograma ascendentă efectuată cu substanțe de contrast neionice, 2-3 ml/kg.

Istorie naturală: CoA care prezintă semne de insuficiență cardiacă la sugar este o boală foarte gravă, cu mortalitate care ajunge la 84% în primul an de viață dacă nu se reușește dilatarea zonei stenotice. CoA neoperată dar diagnosticată la vârsta de școlar conduce la deces (durata medie de viață: 31-34 ani) prin insuficiență cardiacă, anevrism sau ruptură de aortă, endocardită bacteriană sau hemoragie cerebrală (hipertensiune permanentă). Aceasta favorizează și leziuni arteriosclerotice precoce, nu numai la nivelul vaselor cerebrale, ci și al celor coronare. Cel mai grav prognostic îl au pacienții cu sindrom Shone.

Tratament: orice sugar sau nou-născut cu CoA și insuficiență cardiacă necesită tratament imediat pentru stabilizarea performanțelor VS cu diuretice și digoxin, eventual vasodilatatoare (captopril). În primele zile de viață pare benefică menținerea PCA deschis și aceasta se realizează cu perfuzie continuă cu prostaglandină E (Prostin) în doză de 0,05 μg/kg/min (se poate crește la 0,1-0,15 μg/kg/min).

Angioplastia percutanată cu balon se recomandă în formele ușoare sau la sugar, indicația majoră fiind CoA nativă. Mecanismul dilatării este reprezentat de rupturi de 1-3 mm ale mediei arteriale care se vindecă în circa 8 săptămâni. Dintre efectele tardive nedorite sunt de notat: stenoza recurentă a CoA în următorii 2-8 ani (mai ales dacă angioplastia a fost utilizată la sugar), apariția anevrismului de aortă (0-50%) la 1-2 ani după procedură. Hipertensiunea paradoxală nu este semnalată după această manevră. Sugarul cumulează risc crescut pentru tromboza aortică, ce nu este depășit de riscurile operatorii pentru vârstele mici.

Tratamentul chirurgical al CoA simptomatice se efectuează optim la vârsta de 3-5 ani. Se rezecă zona afectată, urmată de anastomoză terminoterminală, sau se practică angioplastie cu patch prostetic. Se mai utilizează by-pass între zona supra- și cea substenotică. Deoarece tehnica chirurgicală presupune clamparea aortei, acest timp nu va depăși 30-35 min

(s-au semnalat cazuri de paraplegie prin ischemie medulară). Este bine cunoscută apariția postoperatorie a *sindromului postcoarctectomie*, care constă din apariția între a 3-a – a 5-a zi după intervenție a unor valori ridicate ale TA (se consideră că se datoresc activării sistemului nervos simpatic sau a sistemului renină-angiotensină prin stimularea baroreceptorilor). Tratarea acestui sindrom poate fi dificilă; se utilizează medicația antihipertensivă clasică și medicamente beta-blocante. Uneori se notează sindrom dureros abdominal violent și chiar infarct intestinal datorat acelorasi tulburări vasomotorii în teritoriul digestiv. *Recoarctarea postoperatorie* este posibilă. Este recomandabil să se încerce angioplastie transcutanată cu balon decât reintervenție chirurgicală. 15% din operații necesită reintervenție după 5 ani și 30% după 10 ani. Indicația de reintervenție chirurgicală este un gradient de > 40 mmHg.

Dintre incidentele postoperatorii mai sunt de semnalat *hipertensiunea arterială de efort* (exercise-hyperTA), anevrismul de aortă (25% dintre pacienții operați cu patch prostetic), disecția de aortă (favorizată de necroza chistică medială) și endarterita bacteriană sau endocardita bacteriană grefată pe valva aortică bicuspidă.

Sindromul de cord stâng hipoplasic

Definiție: grup de anomalii cardiace congenitale caracterizat prin subdezvoltarea aortei +/- coarctatie de aortă, subdezvoltarea valvulelor aortice, a ventriculului stâng, a valvei mitrale (atretică +/- stenotică) și a atriului stâng, reunite sub denumirea de cord stâng hipoplasic.

Incidență: sexul masculin este mai afectat (67%), prevalența fiind de 0,163/1000 nașteri. Asocierea cu anomalii cromozomiale a fost semnalată, deși s-a sugerat și o posibilă transmitere autozomal recesivă.

Anomalii anatomice: în afara celor subliniate în definiție se constată dilatarea atriului drept, dilatarea și regurgitarea la nivelul valvei tricuspide, dilatarea arterei pulmonare. Întreg cordul stâng și aorta sunt hipoplazice. În 90% din cazuri există un tip de comunicare interatrială și asocierea unor anomalii parțiale de întoarcere venoasă nu este excepțională. Fibroelastoza la nivelul VS nu este rară.

Hemodinamică: leziunile cordului stâng fac ca din punct de vedere hemodinamic acesta să se com-

porte ca în stenoza aortică. Atrezia aortei și a valvei mitrale face obligatorie existența unui șunt stânga-dreapta la nivel atrial și a unui șunt dreapta-stânga la nivelul PCA. Sistemul de presiuni din cordul drept este foarte ridicat. Oxigenarea sistemică este redusă, tendința la colaps și hipotensiune arterială este comună.

Simptomatologia este dominată de cianoza care se instalează după primele ore de viață la un nou-născut la termen. 50% dintre copii au și semne de colaps vascular, cu valori ale tensiunii arteriale sistemice de 40 mmHg, tendință la hipotermie. Insuficiența cardiacă globală (tahicardie, tahipnee, hepatomegalie) este inevitabilă din primele zile de viață. Auscultator se poate identifica un mic suflu de ejecție sau zgomote cardiace asurzite. Pulsul femural poate fi slab bătut.

Examen paraclinice:

Radiografia toracică poate fi necaracteristică, prezentând cord globulos în care domină cavitățile drepte. Absența umbrei aortei ascendente face să apară o angulație la joncțiunea opacității venei cave superioare cu umbra atriului stâng (aspectul a fost comparat cu al cifrei 5, imagine în oglindă!). Componenta pulmonară este variabilă, dar mai frecvent există hipervascularizație pulmonară.

ECG evidențiază ritm sinusal cu hipertrofie dreaptă evidentă. Anomaliile ST-T reflectă insuficiență coronariană.

Echocardiografia 2D evidențiază anomaliile anatomice amintite. Dacă există atrezie mitrală și aortică, VS este greu de vizualizat, AS are mici dimensiuni, în contrast cu cordul drept (AD, VD, AP). Investigațiile invazive precizează gravele tulburări hemodinamice. Există o experiență considerabilă pe plan mondial referitoare la diagnosticul prenatal (prin echocardiografie fetală) al sindromului de cord stâng hipoplasic. Numeroase considerente etice, medicale, profesionale și familiale intră în discuție atunci când după discuții oneste se ia hotărârea întreruperii sarcinii, având în vedere viitorul incert al acestor copii. Prevalența la naștere a sindromului este influențată remarcabil de aceste descoperiri ale echocardiologiei fetale.

Istorie naturală: malformație complexă, extrem de gravă, depistată din prima zi de viață, are o supraviețuire de scurtă durată (deces în procent de 95% în prima lună de viață). Considerată până de

curând deasupra oricăror resurse terapeutice, cunoaște unele rezultate favorabile în centre foarte bine utilizate și cu mare experiență în cardiologia pediatrică.

Tratamentul impune abordarea complexă multidisciplinară a cazului. Se începe cu PEV cu prostaglandină pentru menținerea deschisă a PCA și septostomie cu balon pentru crearea unui șunt interatrial, dacă acesta lipsește sau era insuficient. Se mai are în vedere tratamentul acidozei metabolice. În privința tehnicilor operatorii paliative s-a propus, succesiv, tehnica Norwood, (hemi-Fontan), ca stadiu intermediar înainte de operația Fontan-Baudet. Centrele foarte specializate propun transplantul de cord ca unică soluție de viitor și există oarecare experiență în lume. Problema donatorilor și a efectelor pe termen lung ale acestor terapii eroice rămâne a fi evaluată.

C. Anomalii ale tractului de ieșire din ventriculul drept

O mare varietate de leziuni anatomice se supun acestei definiții, cum sunt: stenoza valvulară pulmonară, stenoza subvalvulară pulmonară, stenoza trunchiului arterei pulmonare (AP) sau a ramurilor ei. Aceste anomalii ale tractului de ieșire din VD pot fi inventariate izolat sau în asociere cu alte malformații, cum sunt DSV.

Stenoza pulmonară valvulară izolată (SP)

Incidență: reprezintă 8-10% din BCC.

Anomalii anatomice: valvele pulmonare sunt sudate parțial, având formă conică („en dôme”), centrate de un orificiu. Fuziunea valvulelor pulmonare este întovărășită de îngroșarea acestora (aspect displazic). Originea malformației este de fapt o anomalie a țesutului conjunctiv care intră în structura valvelor. În mod tipic, SP cu valvă displastică este întâlnită la copii cu sindrom Noonan (40%). Fără a fi proporțională cu gradul stenozei, se notează dilatația poststenotică a AP.

Hemodinamică: SP conduce la creșterea presiunilor în VD și hipertrofia (fără hiperplazie) fibrelor miocardice, care tinde să mențină un debit sistolic ventricular drept normal. Scăderea aportului de sânge la plămân afectează oxigenarea și în timp se instalează cianoza de efort, apoi ea se permanentizează.

Simptomatologie: pacientul poate fi asimptomatic și doar sugarul cu SP critică devine simptomatic. Dispneea de efort și oboseala apar doar dacă debitul cardiac este inadecvat. În SP strânse sau după eforturi fizice mari sunt posibile *sincope*. Examenul fizic al bolnavului poate evidenția asimetrie toracică, suflu sistolic variabil cu respirația și gradul de obstrucție, audibil în focarul AP. Dacă SP este „critică” pe marginea stângă a sternului se mai poate auzi un suflu sistolic de regurgitație tricuspidiană. Zgomotul II este întărit în focarul pulmonarei, proporțional cu gradul stenozei.

Examinări paraclinice:

Radiografia toracică poate evidenția o siluetă cardiacă ușor modificată prin proeminența arcului superior drept (atriul drept) sau a arcului AP (arcul mijlociu stâng) datorită dilatației poststenotice a AP. HVD (hipertrofia VD) poate conduce la ridicarea vârfului cordului deasupra diafragmului. Circulația pulmonară este săracă, datorită volumului mic de sânge supus hematozei.

ECG poate da relații normale sau evidențiază semne de HVD. Undele P înalte, ascuțite, exprimă hipertrofia AD. S-a stabilit că există relație între undele R înalte în V4 - V5 și presiunea sistolică crescută în VD.

Echocardiografia 2D evidențiază cu exactitate leziunea. Valva pulmonară proemină în lumenul AP și se poate evidenția și dilatație poststenotică. În cazul unei SP displastice, inelul valvular pulmonar este hipoplastic, foițele valvulare sunt groase și mobile și nu există dilatație poststenotică.

Echo Doppler precizează gradientul de presiune prin valva pulmonară stenotică și permite calcularea suprafeței valvulare.

Cateterismul cardiac aduce precizări referitoare la severitatea și localizarea stenozei. Un gradient de presiune transstenotic $>10-15$ mmHg și o presiune în VD $>30-35$ mmHg sunt considerate valori patologice. SP este moderată dacă suprafața valvei are $1-2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ suprafață corporală, pe când SP severă are o suprafață de numai $0,25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Clasificarea SP în ușoare, medii și severe se face pe criterii clinice și hemodinamice (presiunea în VD și suprafața valvulară). O presiune în VD sub 50 mmHg și un gradient transstenotic de 35-40 mmHg corespund unei SP ușoare. În SP medie presiunea din VD este egală cu cea din VS. SP critică este definită de valorile presiunii VD care depășesc valorile sistemice și un gradient transstenotic de 80 mmHg.

Angiocardiografia obiectivează dilatația poststenotică, dar nu există nici o corelație între aceasta și gradul SP.

Istoria naturală a malformației depinde de severitatea stenozei, deși în mod aparent paradoxal nu există un paralelism net între severitatea simptomelor și gradul tulburărilor hemodinamice. Agravarea SP cu vârsta este o noțiune importantă și cunoscută. De fapt stenoza nu se agravează per se, ci doar raportul între gradul stenozei și suprafața corporală (invers proporțional). Simptome clinice detectate în jurul vârstei de 2 ani pot să exprime o SP severă. Gradientul de presiune transstenotică impune tipul de tratament. SP se poate complica cu endocardită bacteriană, atât înainte cât și după intervenție.

Tratament:

1. *Valvuloplastia transluminală percutanată* cu balon constituie modalitatea terapeutică de elecție pentru tratamentul intervențional al SP. După valvuloplastie gradientul scade vertiginos. Rezultatele sunt considerate excelente, dar ele sunt mai puțin spectaculoase în cazul SP displastice care, însoțite de inel valvular mic, constituie o contraindicație formală pentru valvuloplastie. Indicația se menține dacă inelul valvular are un diametru $>75\%$ din valorile predictibile pentru vârsta bolnavului. Prognosticul îndepărtat este excelent.

2. *Valvulotomia chirurgicală* presupune intervenție sub CEC, vizualizarea directă a AP, lărgirea inelului valvular cu un patch (gradient >80 mmHg). Se obține de obicei o insuficiență valvulară pulmonară, mai bine tolerată hemodinamic decât SP critică.

Orice nou-născut sau sugar simptomatic necesită tratament imediat. În caz de insuficiență cardiacă indicația terapeutică nu este tratamentul digitalo-dietetic, ci valvuloplastia cu balon, precedată de perfuzie cu prostaglandină E. În orice SP manifestă la nou-născut este de dorit menținerea deschisă a PCA, manipulat farmacologic cu Prostin (prostaglandină E), în doză de $0,05 \mu\text{g/kg/min}$. Dacă SP este relativ bine tolerată în prima copilărie, se poate amâna valvuloplastia cu balon până în jurul vârstei de 2-4 ani.

Stenoza ramurilor arterei pulmonare

Se prezintă ca o malformație vasculară izolată sau întovărășind alte defecte anatomice; poate fi

unică sau multiplă, a unui ram arterial principal sau nu (stenoze etajate ale arterei pulmonare). Descrisă după introducerea angiografiei în practica clinică, se asociază cu sindrom Ehlers-Danlos sau Williams. S-a discutat posibilul efect teratogen al infecției fetale cu virus urlian, care ar interfera formarea țesutului elastic vascular. Sindromul Alagille este o arteriohepatopatie care asociază stenoze seriate ale arterelor pulmonare periferice cu colestază intrahepatică de diferite grade de severitate.

Hemodinamic, tulburările se suprapun pe cele din SP grave, gradul tulburărilor depinzând de gradul de stenoză, precum și de răsunetul acestora asupra funcției ventriculului drept.

Clinica este foarte variabilă, de la total asimptomatic la dispnee de efort. Uneori este posibilă evidențierea unui suflu sistolic în axilă sau dorsal, în apropierea zonei arterelor stenozate.

Cateterismul cardiac, dar mai ales *angiografia*, evidențiază sediile de stenoză arterială pulmonară, distribuția leziunilor, gradientul de presiune între zonele stenozate.

Istorie naturală: evoluția se suprapune peste cea a SP, cu deosebire că, fără tehnici invazive de diagnostic, rămâne necunoscută.

Tratamentul este dificil și necesită mult profesionalism din partea serviciilor de cardiologie intervențională. Formele ușoare sau medii, mai ales cele unilaterale nu necesită tratament. Se utilizează angioplastia cu balon, plasarea de stenturi metalice la nivelul zonelor stenozate (ambele metode presupun dificultăți tehnice) sau metode chirurgicale pentru stenozele ramurilor pulmonare mari sau bifurcate. Diametrul arterial poate fi lărgit cu patch-uri sau se fac by-pass-uri cu tuburi gore-tex pentru scurt-circuitarea zonelor stenozate.

Atrezia arterei pulmonare

Reprezintă una dintre cele mai puțin comune etiologii ale BCC ($0,71\%$), fiind asociată cu o mare mortalitate. Prevalența este $0,083/1000$ nașteri.

Anomalii anatomice: valva pulmonară este neperforată, astfel că fluxul sanguin pulmonar este asigurat prin PCA. Se mai asociază hipoplazia ventriculului drept (VD), anomalia valvei tricuspide (adesea displazii) și anomalii ale arterelor coronare. Pentru asigurarea funcționalității inimii există comunicare

interatrială (DSA), atriul drept (AD) având dimensiuni neobișnuite. Anomaliile arterelor coronare au un important impact asupra algoritmului terapeutic. Circulația în arterele coronare depinde de valoarea presiunii diastolice din aortă. Dacă există leziuni coronare obstructive, presiunea aortică diastolică nu poate asigura un flux coronarian continuu și se instalează un flux sanguin retrograd, cu originea în VD.

Simptomatologia este dominată de cianoză aparență imediat după naștere, la un nou-născut la termen. Cianoză se accentuează după închiderea PCA. Auscultator este audibil un suflu pansistolic pe marginea stângă a sternului produs de regurgitarea tricuspida. Hipoxemia severă se însoțește de acidoză metabolică. Fără intervenția terapeutică moartea survine curând după naștere.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidențiază cardiomegalie cu plămân hiperclar.

ECG evidențiază semne majore de HAD (hipertrofia AD) și HVS cu anomalii ale segmentului ST și ischemie subendocardică.

Echocardiografia 2D confirmă configurația anatomică anormală a valvei pulmonare, cu atrezie a arterei pulmonare, hipoplazie de ventricul drept, comunicare interatrială (obligatorie).

Echo Doppler precizează direcția dreapta-stânga a șuntului prin DSA și regurgitația tricuspida.

Angiocardiografia este obligatorie pentru stabilirea dimensiunilor VD. Gradul de oxigenare din circulația sistemică reflectă fluxul sanguin pulmonar. Se evidențiază eventuale conexiuni ventriculocoronare și dacă circulația coronară este total sau parțial dependentă de ventriculul drept.

Tratament:

1. Obiectivul imediat (urgent) este menținerea funcțională a PCA prin perfuzie cu prostaglandină E. Se asigură astfel un flux sanguin pulmonar obligatoriu. Corectarea acidozei metabolice se face concomitent.

2. Septostomia cu balon permite un șunt dreapta-stânga la nivel interatrial.

3. Tratamentul chirurgical, foarte laborios își propune să rezolve cele două anomalii majore: hipoplazia VD și dependența circulației coronare de ventriculul drept. Se urmărește reconstrucția tractului de ieșire din VD pentru a da o șansă de dezvoltare a VD hipoplazic și asigurarea unui șunt sistemicopulmonar.

4. Transplantul de cord.

Tetralogia Fallot

Definiție: malformație de cord cianogenă caracterizată prin SP și DSV prin care șuntul are o direcție dreapta-stânga. Dextropoziția aortei este un caracter secundar, ca și hipertrofia VD, fiecare dintre anomalii contribuind la definirea clasică a tetralogiei Fallot.

Boala se încadrează hemodinamic în anomaliile tractului de ieșire din VD, care nu se soldează cu încărcare circulatorie pulmonară datorită SP asociate, în condițiile unui DSV larg nerestrictiv, care tinde să egalizeze presiunile celor două ventricule.

Incidență: tetralogia Fallot este cea mai frecventă boală congenitală cianogenă de inimă, reprezentând 10% din BCC. Se asociază cu sindrom Down în procent de 8% din cazuri și cu sindrom Noonan în 1% din cazuri.

Anomalii anatomice: 1. *DSV larg*, perimembranos, permițând o zonă de continuitate între valvele atrioventriculare și valvele sigmoide aortice. 2. *Stenoza pulmonară (SP)* poate fi valvulară (cu valve pulmonare anormale) sau infundibulară (hipertrofie musculară a tractului de ieșire din VD). Mult mai rar se întâlnesc SP supravalvulară sau stenoze arteriale pulmonare etajate. 3. *Dextropoziția aortei* este realizată printr-o rotire a tractului de ieșire din VS, astfel că sinusul coronar drept este situat mai la stânga și mai anterior. Prezența unui DSV larg creează impresia unei dilatații a aortei și de dextropoziție aortică („aortă călare pe sept”). Arcul aortic la dreapta este identificat la 28% din cazuri. 4. *Hipertrofia ventriculului drept* este consecința hemodinamicii tulburate. 5. *Anomaliile vaselor coronare* sunt foarte importante a fi identificate, această informație fiind de extremă importanță pentru chirurg. 6. *Plămânii sunt hipoplastici*, subirigați. Ramurile arterei pulmonare cresc până la vârsta de 2 ani. Corecția chirurgicală realizată înainte de această vârstă permite ameliorări remarcabile ale structurii vasculare a plămânilor.

Hemodinamică: DSV larg, nerestrictiv permite egalizarea presiunilor între cele două ventricule. Direcția șuntului depinde de gradul SP. Într-o SP strânsă, direcția șuntului este dreapta-stânga și aorta primește în principal sânge din VD, care se hipertrofiază. Cianoză se accentuează la efort, atunci când scăderea rezistenței sistemice favorizează șuntul dreapta-stânga. Poliglobulia și hipervâscozitatea sângelui cresc riscul accidentelor vasculare cerebrale.

Pentru scăderea volumului șuntului dreapta-stânga copiii își cresc intuitiv rezistența sistemică preferând poziția „pe vine” (*squatting*) deoarece angularea arterei femurale crește rezistența sistemică. Crizele anoxice se datoresc spasmului infundibular care scade suplimentar fluxul sanguin pulmonar. Cianoza se datorește în principal hipoperfuziei pulmonare condiționate de SP și mai puțin șuntului dreapta-stânga.

Simptomatologie: tabloul clinic este variabil, în funcție de vârsta la care se face evaluarea și gradul SP, de care depinde severitatea cianozei. Cianoza poate lipsi la naștere și niciodată tetralogia Fallot nu evoluează cu insuficiență cardiacă. Auscultator se identifică un suflu sistolic de gradul III-IV audibil la bază. Este expresia stetacustică a SP, deoarece *DSV larg, nerestrictiv este silențios în tetralogia Fallot!* Zgomotul I este normal, dar zgomotul II poate lipsi (fluxul sanguin pulmonar este redus). În timp, hipoxia cronică condiționează apariția degetelor hipocratice (fig. 9.28), dificultăți de creștere sau complicații. Patru categorii de evenimente pot interveni în evoluția clinică a copilului cu tetralogie Fallot.



Fig. 9.28 - Degete hipocratice într-un caz de tetralogie Fallot; băiat în vârstă de 9 ani, neoperat.

1. *Crizele anoxice* caracteristice perioadei de sugar apar în special dimineața, la sculare, precipitate de activitatea fizică (toaletă, alimentație). În mod brusc cianoza se accentuează remarcabil, apar tulburări respiratorii (tahipnee) și ale stării de conștiință. Suflul sistolic devine inaudibil. Crizele anoxice se datoresc spasmului infundibular și frecvența lor constituie indicație de intervenție chirurgicală. Tahipneea este consecința și nu cauza crizelor anoxice.

2. *Squatting*, sau poziția pe vine, este adoptată de preșcolar, în mod intuitiv, prin aceasta reușind să scadă debitul dreapta-stânga prin DSV. În această poziție crește rezistența vasculară sistemică.

3. *Abcesul cerebral* este o complicație redutabilă a tetralogiei Fallot. Nu apare înaintea vârstei de 2 ani și se datorește scurt-circuitării filtrului reprezentat de circulația pulmonară. Este o complicație tipică pentru tetralogia Fallot, care se manifestă clinic cu tot cortegiul de simptome: hipertermie, fenomene de hipertensiune intracraniană, semne neurologice de focar. Diagnosticul se precizează prin CT cerebral (fig. 9.29).

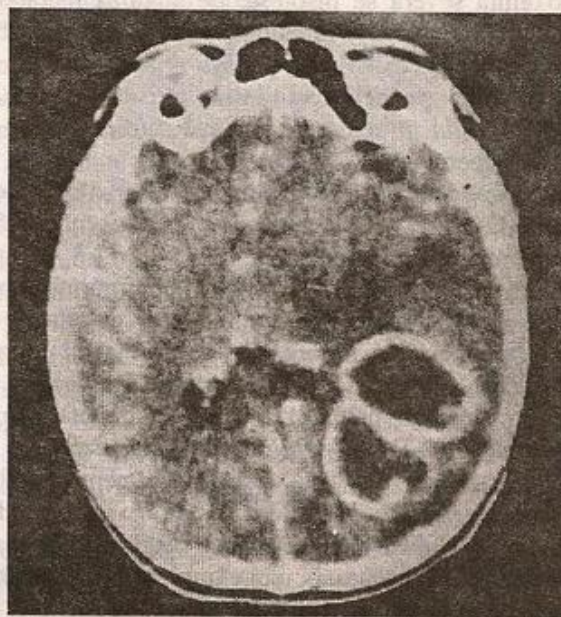


Fig. 9.29 - Aspect computer-tomografic cerebral care evidențiază două imagini de abcese cerebrale în emisfera stângă, la un bolnav cu tetralogie Fallot, în vârstă de 4 ani, neoperat.

4. *Endocardita bacteriană* complică frecvent tetralogia Fallot (a doua ca frecvență după DSV).

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică poate să nu aducă date sugestive pentru diagnostic. *Evidențierea unei cardiomegalii exclude formal tetralogia Fallot.* În mod clasic, hipovascularizația pulmonară, concavitatea arcului mijlociu stâng, arcul aortic în dextropoziție (20%) și silueta cardiacă „en sabôt” constituie aspectul radiologic sugestiv pentru acest diagnostic. În etapa actuală de exigență, radiografia cardiopulmonară aduce numai informații sugestive, dar nu este suficientă pentru punerea diagnosticului (fig. 9.30).

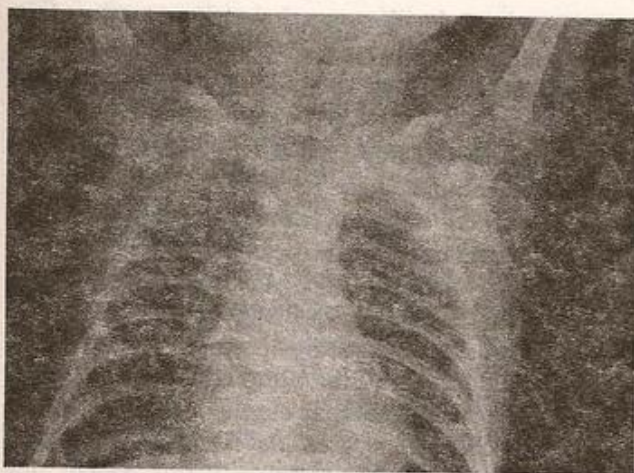
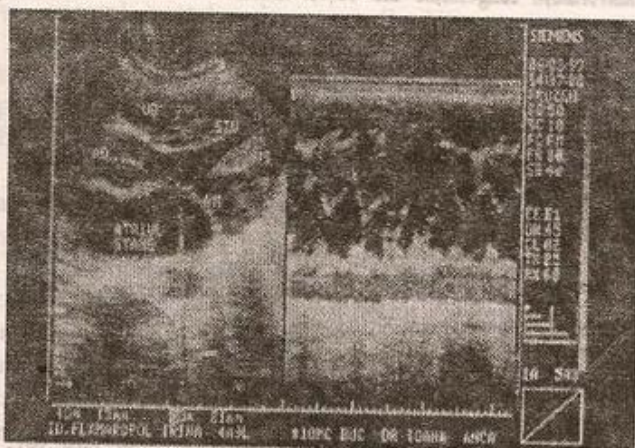


Fig. 9.30 – Tetralogie Fallot, aspect radiologic (diagnostic confirmat prin cateterism și intraoperator); imagine de plămân „clar”; nu se realizează aspect clasic de cord „en sabôt”.

ECG: este evidentă HVD cu devierea la dreapta a axei electrice (unda R în derivațiile drepte, unde S în derivațiile stângi). Preoperator ritmul este sinus, dar postoperator se înregistrează relativ frecvent tahiaritmii ventriculare.

Echocardiografia 2D precizează leziunile anatomice, fiind metoda optimă pentru diagnostic. DSV perimembranos, dextropoziția aortei și continuitate între valva mitrală și valvele aortice semilunare împreună cu stenoza pulmonară (valvulară sau infundibulară), HVD și eventual originea anormală a arterelor coronare pot fi identificate (fig 9.31.A și B).



Cateterismul cardiac este cerut preoperator de unele centre de chirurgie cardiovasculară. Se notează egalizarea presiunilor între cele două ventricule. Presiunea în VD depinde de gradul SP. Presiunea în AP depinde și ea de SP, fiind scăzută într-o SP strânsă.

Angiocardiografia poate evidenția în plus eventuale stenoze arteriale pulmonare etajate. Pentru anomalii de coronare sau de ramuri ale arterei pulmonare sunt necesare angiografii selective (cea mai frecventă anomalie coronară este emergența arterei coronare anterioare descendente din artera coronară dreaptă). Dacă se dorește identificarea colateralelor sistemicopulmonare este necesară aortograma (caterism stâng).

Anomalii hematologice: hemoglobina și hematocritul au valori ridicate în tetralogia Fallot, ceea ce conduce la creșterea vâscozității sângelui. Valoarea „normală” a hemoglobinei exprimă în fond anemie. Se asociază tulburări de coagulare importante, în special în relație cu actul operator. Hematocritul peste 65% constituie indicație de intervenție chirurgicală.

Istorie naturală: supraviețuirea pacientului cu tetralogie Fallot este posibilă numai sub rezerva tratamentului chirurgical. Dacă SP nu este foarte strânsă, cu prețul unei hipoxii cronice care tulbură dezvoltarea somatică și performanțele intelectuale ale copilului, unele cazuri ajung la vârsta de școlar și un număr mic de cazuri neoperate ating vârsta de adult tânăr. Riscul complicațiilor infecțioase este relativ ridicat. Cu înaintarea în vârstă, hemodinamica tetralogiei Fallot se poate „ameliora“ prin dezvoltarea

țarea unor anastomoze sistemicopulmonare care îmbunătățesc vascularizația precară a plămânilor. Manifestările hematologice sunt și ele mai importante la vârstele mai mari. Din aceste motive, operarea bolnavilor la vârste mari crește rata accidentelor hemoragice postoperatorii și scade probabilitatea unei dezvoltări cvasinormale a circulației arteriale pulmonare, chiar dacă s-a practicat corecție chirurgicală completă.

Tratament: sunt vizate inițial posibilele complicații preoperatorii.

1. *Crizele anoxice* constituie prin ele însele indicație de corecție chirurgicală totală. În cursul crizei se recomandă flectarea membrelor inferioare ale sugarii (imitând poziția de squatting). Se administrează oxigen, se poate administra morfină (0,2 mg/kg corp) i.m., cu efect inotrop negativ asupra musculaturii infundibulare. Se mai contează pe scăderea agitației și ameliorarea hipoxiei. Propranololul 0,01 mg/kg/doză i.v., în criză (se va crește cu precauție până la 0,1 mg/kg/doză i.v.), urmat de administrare orală de 3-5 mg/kg/zi în scop profilactic, are efecte asemănătoare (scade spasmul infundibular prin efect inotrop negativ). Există situații extreme în care sistarea crizei s-a obținut numai sub anestezie generală.

2. *Profilaxia endocarditei bacteriene*, în general acceptată, este de actualitate atât pre-, cât și post-operator.

3. *Tratamentul chirurgical:* tehnicile paliative (Blalock-Taussing, Potts, Waterston) și-au pierdut mult din interes în etapa actuală. Una din precauțiile tehnice prevede ca debitul șuntului sistemicopulmonar care se realizează în cursul intervenției, cu scopul ameliorării circulației pulmonare, să nu încarce în mod nedorit plămânul. Opțiunile terapeutice actuale se îndreaptă către corecție chirurgicală totală per primam. Aceasta trebuie efectuată precoce în formele grave, căci, scăzând hipoxia cronică și ameliorând circulația pulmonară se contează și pe creșterea plămânilor (alveolară și vasculară). Vârsta foarte mică (sub 1 an) constituie un important factor de risc operator. Intervenția se efectuează optim între vârsta de 1-2 ani, cu CEC. Se corectează DSV cu patch și se lărgeste inelul valvei pulmonare (eventual tot cu patch de dacron).

Postoperator, se înregistrează următoarele posibile complicații (cele mai frecvente):

- regurgitație pulmonară;
- persistența stenozei infundibulare;

- sunt rezidual la nivelul DSV;
- epanșament pleural uni- sau bilateral (mai probabil dacă intervenția se efectuează la vârstă mai mare);
- bloc de ramură dreaptă, mai rar bloc atrio-ventricular complet, care necesită pacing;
- aritmii cu ectopii ventriculare, depistate doar în 6% din cazuri evaluate periodic.

Procentul lor se ridică la 45% dacă se folosește înregistrarea Holter. Aritmiile sunt mai frecvente pentru cazurile operate tardiv (peste vârsta de 7 ani). Se discută dacă ritmurile ectopice sunt consecința intervenției chirurgicale sau ele au fost preexistente, având ca substrat un grad de fibroză ventriculară dreaptă.

D. Anomalii ale valvelor atrioventriculare

Malformațiile valvelor atrioventriculare pot surveni izolat sau asociat cu alte leziuni congenitale. O parte din acestea au fost deja reamintite: leziunile obstructive ale cordului stâng care alcătuiesc complexul de anomalii ale sindromului Shone sau valva atrioventriculară comună din canalul atrioventricular, formă completă. În această secțiune vor fi trecute în revistă entitățile morfopatogenice în care malformația valvei atrioventriculare este inventariată ca leziune principală (eventual unică).

Malformații congenitale ale valvei mitrale

• *Stenoza mitrală congenitală*

Definiție: stenoza mitrală congenitală reprezintă un grup de anomalii afectând diferitele componente ale aparatului valvular mitral. În forma izolată este întâlnită rar.

Variante anatomice: din punct de vedere anatomic anomaliile pot cuprinde foițele valvei mitrale, cordajele (structură, lungime, inserție) sau mușchii papilari. Asocierea cu coarctarea de aortă sau cu stenoza aortică valvulară este relativ frecvent constatată. Stenoza mitrală congenitală care se însoțește de DSA este cunoscută în cardiologia clasică sub numele de sindrom Lutembacher. Inserția tuturor cordajelor tendinoase pe un singur mușchi papilar alcătuiește „valva mitrală în parașută” și face parte de

obicei din complexul de anomalii obstructive ale cordului stâng, sindromul Shone. Atrezia mitrală însoțită de hipoplazia VS reprezintă în fond o formă clinică a sindromului de cord stâng hipoplasic.

Hemodinamică: obstrucția funcțională a aparatului valvular mitral conduce la stază în AS, în venele pulmonare și capilarele alveolare. În timp, stenoza mitrală congenitală se complică cu hipertensiune în artera pulmonară și disfuncție ventriculară dreaptă. Reducerea debitului sistolic a VS și hipoperfuzia renală contribuie la decompensare cardiacă globală.

Simptomatologie: momentul apariției manifestărilor clinice depinde de gradul stenozei mitrale și eventualele leziuni asociate. Închiderea PCA după naștere reduce fluxul sistemic. Staza pulmonară favorizează infecțiile respiratorii recurente la sugar. Semiologia stetoscopică este diferită de cea din stenoza mitrală reumatică. Foițele valvei mitrale sunt relativ inflexibile și imobile. Se poate auzi un suflu diastolic de mică frecvență și intensitate, cu accentuare presistolică, cu maxim de auscultație la apex, care dispare dacă debitul sistolic este foarte redus (stenoza strânsă).

Examen paraclinice:

Radiografia toracică: diagnosticul este greu de susținut radiologic (AS de mari dimensiuni) sau ECG (HAS – hipertrofia AS – asociat cu HAD și HVD, care sugerează stenoza mitrală strânsă). Dilatarea AS se poate solda cu tahiaritmii supraventriculare.

Echocardiografia 2D este cea mai valoroasă metodă de diagnostic, identificând aparatul valvular mitral (mobilitate, inserție), cordajele, dimensiunea VS și aspectul tractului de ieșire din VS.

Echo Doppler permite evaluarea unei eventuale regurgitații mitrale asociate, calculează gradientul de presiune transstenotic și suprafața orificiului mitral funcțional.

Echocardiografia transesofagiană (în special la adultul tânăr) aduce importante informații suplimentare.

Tratament: formele ușoare sau medii beneficiază de tratament medical (terapia convențională a insuficienței cardiace, a tulburărilor de ritm sau a infecțiilor pulmonare). Există comunicate rezultate favorabile după valvuloplastie cu balon, dar metoda terapeutică optimă a formelor de stenoza mitrală „strânsă” este tratamentul chirurgical. Succesul operator depinde de volumul VS și vârsta în momentul intervenției. Valoarea hipertensiunii pulmonare

ca indicator de operație nu este bine cuantificată (ca în formele dobândite!). Valvuloplastia este considerată doar o manevră și trebuie urmată de protezare valvulară, după ce trece perioada de creștere. Prognosticul este agravat mult de asocierea leziunilor obstructive stângi.

Malformații congenitale ale valvei tricuspide

• Atrezia valvei tricuspide

Definiție: malformație congenitală caracterizată prin absența oricărei comunicări între atrul drept și ventriculul drept, datorită atreziei valvei tricuspide.

Anomalii anatomice, hemodinamică: atrezia tricuspide asociată cu sept interventricular intact prezintă VD hipoplasic și atrezia (stenoza) arterei pulmonare, cu hipoperfuzie pulmonară. Circulația pulmonară este asigurată de șunturi stânga-dreapta situate la nivelul PCA. Dacă atrezia tricuspide se însoțește de DSV larg și nu există nici un obstacol pe calea de golire a VD, se obține hiperperfuzie pulmonară. Această variantă anatomică (mai rară) asociază de obicei și transpoziție a vaselor mari (TGA).

Se descriu astfel două variante hemodinamice în atrezia valvei tricuspide, și anume: cu flux pulmonar scăzut și hipoplazia VD, forma cea mai comună (1) și cu flux pulmonar crescut, DSV larg, asociat cu TGA și tendință la decompensare a VS (2).

Amestecul sângelui pulmonar cu al celui sistemic are loc la nivelul *atriului stâng*, care primește atât circulația de întoarcere pulmonară, cât și circulația de întoarcere venoasă sistemică. Sângele din atrul drept este drenat în atrul stâng printr-un DSA, comunicare obligatorie pentru supraviețuirea în atrezia tricuspide. Direcția șuntului prin DSA este dreapta-stânga.

Există deci două tipuri de șunturi:

- un șunt obligatoriu dreapta-stânga la nivel interatrial, care tinde să scadă presiunea în atrul drept;
- unul sau mai multe șunturi stânga-dreapta, care realizează reîntoarcerea sângelui în circulația pulmonară, unul prin PCA sau prin DSV larg (sept interventricular întrerupt).

Simptomatologia este dominată de cianoză, care apare foarte precoce, din primele zile de viață. Formele cu hipoperfuzie pulmonară dezvoltă crize anoxice sau abces cerebral. Formele cu flux pulmonar

crescut se prezintă clinic cu tahipnee, infecții respiratorii repetate și în timp dezvoltă hipertensiune pulmonară și chiar boală vasculară pulmonară obstructivă. Majoritatea cazurilor prezintă auscultator un suflu pansistolic audibil pe marginea stângă a cordului.

Examen paraclinice:

Radiografia pulmonară poate evidenția cel puțin două aspecte, în funcție de malformațiile asociate atreziei tricuspide. Se pot întâlni fie o siluetă cardiacă și circulație pulmonară redusă, fie, în cealaltă variantă, cardiomegalie și flux arterial pulmonar crescut.

ECG: se constată că domină semnele de deviere la stânga a axei electrice și hipertrofie stângă (atrială și ventriculară). Hipertrofia atrială dreaptă poate fi identificată electric la 80% dintre bolnavi.

Echocardiografia 2D demonstrează absența ecourilor valvei tricuspide, hipoplazia VD, dilatația AD și șunturile obligatorii DSA, DSV, PCA, eventual TGA.

Cateterismul cardiac și angiografia devin obligatorii pentru stabilirea exactă a tuturor anomaliilor și a tipurilor de modificări hemodinamice. Sonda de cateterism (angiografie) pătrunde în AD dilatat dar, după introducerea substanței de contrast, nu urmează opacifierea VD, deoarece valva tricupidă este atrezică. Este necesară angiografie ventriculară stângă selectivă pentru a evidenția DSV, ventriculul drept hipoplastic sau obstrucția căii de golire a ventriculului drept, eventuala asociere a transpoziției vaselor mari (frecventă).

Istorie naturală: în ciuda acestor complexe anomalii, pacienții cu atrezia valvei tricuspide pot rămâne stabili circulator un număr de ani. Cu înaintarea în vârstă se poate expecta decompensarea VS, acesta fiind obligat să pompeze atât fluxul sanguin sistemic, cât și pe cel pulmonar.

Tratament: măsurile inițiale sunt comune oricărui nou-născut cu BCC cianogenă (cu cianoză foarte precoce), și anume menținerea deschisă a PCA prin perfuzia cu prostaglandină E, septostomie atrială cu balon, eventual o anastomoză paliativă sistemico-pulmonară de tip Blalock-Taussing. Mai târziu, o anastomoză tip Glenn (vena cavă superioară dreaptă – artera pulmonară dreaptă) este necesară înainte de a se practica operația Fontan, recomandată copiilor cu vârsta cuprinsă între 2-15 ani, având un flux pulmonar redus. În formele cu hiperdebit pulmonar

poate fi necesar banding-ul arterei pulmonare în perioada de sugar. Operația Fontan, foarte ingenioasă ca principiu de restabilire a hemodinamicii profund modificate, este urmată de complicații relativ frecvente (tromboza atriului drept sau a arterei pulmonare, aritmii severe).

• Anomalia Ebstein

Definiție: entitate morfologică distinctă caracterizată printr-o mare varietate anatomică a valvei tricuspide, a cărei inserție nu mai este aliniată inelului atrioventricular, ci este situată undeva, pe perețele ventriculului drept, în apropierea vârfului cordului (malimplantarea valvei tricuspide). Camera de admisie a VD este atașată anatomic și hemodinamic AD („atrializarea VD”). Cavitățile VD este micșorată, dar cu perețele ventriculare de dimensiuni normale. Valva tricupidă malimplantată poate fi insuficientă, permițând regurgitație sistolică.

Incidența este 0,5% din BCC și pare mai ridicată la copiii mamelor tratate cu litu în timpul sarcinii. Asocierea altor anomalii (DSA, DSV) este posibilă.

Hemodinamica poate fi variabil modificată, de la caz la caz. Deplasarea mică a valvei tricuspide, care nu este întovărășită de insuficiență funcțională marcată este bine tolerată și permite supraviețuirea fără nici o intervenție până la vârsta de adult.

Deplasarea marcată a valvei asociată cu un șunt dreapta-stânga prin DSA condiționează cianoza. Din cauza valvei tricuspide insuficiente, în timpul sistolei ventriculare o parte din sânge se reîntoarce în AD și apoi prin DSA ajunge în circulația sistemică și o cantitate mai mică pătrunde în artera pulmonară.

În perioada neonatală există rezistență vasculară pulmonară crescută. Reducerea dimensiunilor VD face posibil ca forța de contracție a acestuia (diminuată) să nu poată învinge presiunea din artera pulmonară. Fluxul arterial pulmonar este foarte scăzut și cianoza este foarte marcată. Pe măsura scăderii rezistenței în circulația pulmonară, VD este tot mai capabil să își îndeplinească funcția de pompă eficientă și cianoza se ameliorează progresiv. Asocierea unui grad de insuficiență tricuspidiană complică hemodinamica din anomalia Ebstein. Cianoza se ameliorează lent pe măsură ce ne îndepărtăm de momentul nașterii, dar se poate reinstala la adolescență dacă septurile interventriculare sunt intacte.

Simptomatologie: debutul precoce al manifestărilor clinice cu cianoză și insuficiență cardiacă neonatală reprezintă tiparul cel mai obișnuit de prezentare a anomaliei Ebstein. Caracteristic (și unic pentru această malformație) este ameliorarea treptată a cianozei după câteva săptămâni, paralel cu scăderea fiziologică a rezistenței vasculare pulmonare. Dilatarea enormă a AD (care include și o porțiune din VD) favorizează apariția tahiaritmiilor supraventriculare. Regurgitația tricuspidiană frecvent asociată se demască printr-un suflu sistolic cu maximum de auscultație pe marginea stângă a sternului. Zgomotul III audibil este considerat sugestiv pentru anomalia Ebstein.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidențiază cardiomegalie (în special pe seama AD) și hipoperfuzie pulmonară la orice nou-născut simptomatic, dar mai târziu radiografia poate avea aspect normal.

ECG se caracterizează prin modificări care indică HAD (foarte caracteristică), cu unde P înalte și largi în derivațiile drepte. În 30-35% cazuri se înregistrează tahiaritmii supraventriculare, ca și flutter, fibrilație.

Echocardiografia 2D este examenul „cheie”, care identifică leziunea și gradul de „coborâre” a inserției valvei tricuspide sub planul inelului atrioventricular în apropierea apexului, micșorând cavitatea VD în comparație cu a VS. Asocierea altor anomalii și șunturi intracardice este posibilă.

Echo Doppler cuantifică gradul de regurgitație tricuspidiană, eventual asocierea unei atrezii pulmonare reale (sau numai „funcționale” la nou-născut). „Atrializarea” unei zone de întindere variabilă a VD devine evidentă. Metodele invazive nu sunt obligatorii pentru perfectarea diagnosticului.

Tratament: anomalia Ebstein simptomatică la nou-născut impune o atitudine de expectativă, total diferită de ce se întreprinde în alte cauze de cianoză cardiacă neonatală. Se recomandă supraveghere activă (expectativă) în primele săptămâni de viață, în așteptarea scăderii fiziologice a rezistențelor vasculare pulmonare care se soldează cu ameliorarea spontană a cianozelor. Sunt cazuri în care hipoperfuzia pulmonară impune menținerea deschisă a PCA prin perfuzie cu prostaglandină E. După această primă etapă evoluția ulterioară a bolnavului poate fi fără incidente până la adolescență, când cianoză se poate reinstala prin disfuncție ventriculară. În acest moment se pune problema corecției chirurgicale.

Chiar în perioada de sugar un flux pulmonar foarte scăzut poate impune o intervenție paliativă de tipul anastomozei Blalock-Taussing sau Gleen (la copilul mai mare). Corecția chirurgicală totală (tehnica Carpentier) presupune mobilizarea inserției aparatului valvular și plicaturarea longitudinală a AD. Episoade repetate de aritmii, necontrolate medical, aduc în discuție ablația fasciculelor prin curenți de radiofrecvență, deși nu există o experiență vastă în anomalia Ebstein.

E. Originea anormală a marilor vase și a arterelor coronare

Transpoziția completă a vaselor mari (TGA). D-transpoziție

Definiție: malformație congenitală caracterizată prin originea marilor vase din ventricule neadecvate: aorta se naște din ventriculul drept și artera pulmonară din ventriculul stâng. Conexiunea atrioventriculară este corectă, în schimb conexiunea ventriculoarterială este discordantă. Se asociază de obicei cu situs solitus și în general nu există alte malformații concomitente. Se vorbește în aceste situații de TGA completă, totală și necorectată.

Incidență: TGA reprezintă 5-7% din BCC, fiind întâlnită cu o incidență de 20-30/100 000 nașteri. Predominanța sexului masculin este notabilă (70%).

Anomalii anatomice: principala anomalie este poziția anormală a marilor artere (aorta și artera pulmonară). Emergența aortei este din ventriculul drept, fiind situată anterior și la dreapta, emergența arterei pulmonare este din ventriculul sistemic, fiind situată posterior și la stânga. Termenul de transpoziție se folosește pentru a sublinia raportul modificat al marilor vase față de septul interventricular. Se asociază anomalia de origine a arterelor coronare. DSV de toate tipurile poate fi întâlnit ca leziune asociată.

Hemodinamică: cea mai pregnantă caracteristică este reprezentată de situația unică în care circulația sistemică și cea pulmonară nu sunt situate în serie, ci în paralel. În condițiile inexistenței unui șunt care să permită amestecul de sânge, viața nu este posibilă. Consecința acestei tulburări este hipoxia cronică. Șuntul sistemic efectiv este reprezentat doar de sângele care șuntează din circulația pulmonară în circulația sistemică prin foramen ovale, DSV sau

PCA și este un șunt bidirecțional. Dacă nu există stenoză valvulară pulmonară, 78% dintre copii dezvoltă boală vasculară pulmonară (cauză multifactorială) sub vârsta de 1 an și în 20% din cazuri aceasta este prezentă chiar la vârsta de 3 luni.

Simptomatologie: cea mai frecventă cauză de cianoză cardiacă la nou-născut, TGA este evidentă clinic din prima zi de viață. Este de obicei vorba de un nou-născut la termen, macrosom, cu cianoză progresivă, suflu sistolic, insuficiență respiratorie majoră (tahipnee prin PCA larg) și insuficiență cardiacă (cardiomegalie). Hipoxia cronică constituie un factor de risc pentru enterocolita ulceronecrotică. Accidentele vasculare cerebrale precoce (hemipareză) sunt tipice pentru TGA, fiind determinate de tulburări de coagulare și nu de hematocrit crescut, așa cum se credea anterior. Se asociază și un grad de retard mental explicat de hipoxemia cronică severă.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică poate avea aspecte foarte variate; evidențiază de obicei cardiomegalie cu siluetă cardiacă descrisă ca „un ou în cuib”, cu pedicul vascular îngust. Circulația pulmonară este încărcată, dacă nu este stenoză pulmonară valvulară sau dacă se asociază DSV.

ECG evidențiază HVD, cu deviere la dreapta a axei electrice, unde Q în V6.

Echocardiografia 2D precizează diagnosticul cu condiția ca medicul care efectuează examenul să identifice corect echografic caracteristicile fiecărui ventricul în parte. Se evidențiază, de asemenea, cu

echo Doppler șunturile dintre circulația sistemică și cea pulmonară, obligatorii pentru supraviețuirea bolnavului (fig. 9.32 A și B).

Cateterismul cardiac demonstrează valorile sistemice ale presiunii sistolice în VD și pătrunderea sondei din VD în aortă. Saturația în oxigen a sângelui din aortă este inferioară saturației sângelui din artera pulmonară și VS. Valoarea presiunilor din VS și AP reprezintă 50% din valorile presiunii sistemice înregistrate în cordul drept. Ventriculografia stângă demonstrează originea arterei pulmonare la acest nivel.

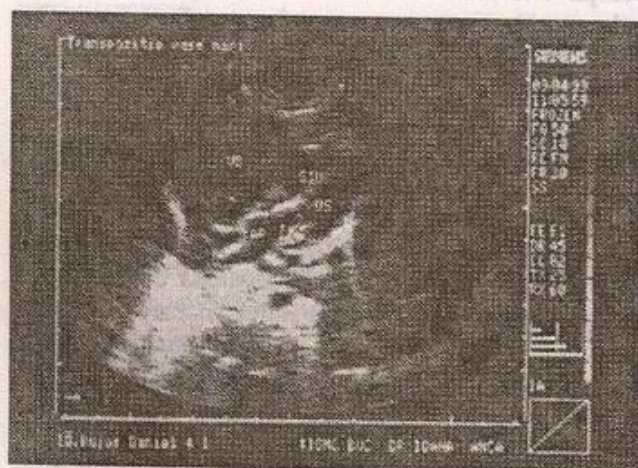
Istorie naturală: TGA este o boală cu istoric natural scurt. Supraviețuirea este imposibilă fără intervenție chirurgicală precoce. Evoluția este agravată de insuficiența cardiacă (ventriculul drept anatomic nu este pregătit să facă față sarcinilor sistemice), de boala vasculară pulmonară progresivă, de accidente ischemice. 90% dintre bolnavii neoperați mor înaintea vârstei de 1 an.

Tratament: se impune luarea unor măsuri terapeutice urgente încă din perioada de nou-născut. Se recomandă următoarele secvențe :

1. Perfuzie cu prostaglandina E (pentru menținerea șuntului prin PCA), tratarea acidozei metabolice.

2. Septostomie cu balon pentru asigurarea unui șunt interatrial.

3. **Tratament chirurgical.** Două tehnici chirurgicale au adepți în centrele de chirurgie cardiovasculară pediatrică, și anume: *switch-ul arterial și transferul coronarelor (corecție „anatomică”;* *tehnica Jatène*). Intervenția este preconizată în primele trei săptămâni.



A



B

Fig. 9.32 – A și B: Transpoziție de vase mari, imagine echografică 2D. Se observă originea arterei pulmonare din ventriculul stâng și a aortei din ventriculul drept. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

mâni (de fapt în primele 10 zile de viață) semilunare și constă din secționarea marilor vase deasupra valvelor și inversarea lor conform concordanței corecte ventriculoarteriale, vasul din dreapta este atașat ventriculului stâng și invers. În paralel, se face transferul vaselor coronare. Rezultatele postoperatorii sunt excelente în mâna unor echipe specializate, nu apar aritmii, iar boala vasculară pulmonară este practic eradicată. Este procedura terapeutică cea mai utilizată după anul 1987.

Tehnica mai laborioasă aparține operației Mustard și Senning, care redirecționează sângele oxigenat spre circulația sistemică, realizând o corecție „fiziologică”. Complicațiile postoperatorii sunt destul de frecvente, dintre care obstrucția venoasă sistemică (tromboza venei cave superioare la pătrunderea în AD), obstrucția venoasă pulmonară, boala vasculară pulmonară, accidente cerebrovasculare, regurgitația tricuspidei, disfuncția ventriculului sistemic (VD anatomic nu face față sarcinilor de ventricul sistemic), aritmii și moarte subită. Aceste multiple accidente postoperatorii (a căror incidență este mai redusă în centrele cu mare experiență) au făcut ca opțiunea curentă de reparație chirurgicală, după anul 1987, să fie switch-ul arterial (mortalitatea operatorie este de 5% dacă se practică în primele trei săptămâni de viață și septul ventricular este intact).

Transpoziția corectată a vaselor mari. L-transpoziție

Definiție: malformație congenitală caracterizată printr-o dublă discordanță de conexiuni, și anume discordanța atrioventriculară concomitentă cu discordanța ventriculoarterială. 20% dintre pacienți prezintă dextrocardie, deși situs solitus este întâlnit în 90% din cazuri. Nu este vorba de o imagine în oglindă a unei anatomii normale a cordului așa cum pare la prima vedere, ci de două discordanțe de conexiune care se corectează fiziologic una pe alta.

Prevalența este de 0,57% din BCC.

Anomalii anatomice: circulația venoasă sistemică (vene cave) se varsă în atriul drept morfologic. Acesta este conectat la valva mitrală și aceasta la ventriculul stâng morfologic, din care se naște artera pulmonară.

Venele pulmonare se varsă în atriul stâng morfologic, care prin intermediul valvei tricuspide este conectat la ventriculul drept morfologic. Din acest ven-

tricul se naște aorta. Inversiunea ventriculară este „corectată” de transpoziția vaselor mari (L-transpoziție). Asocierea altor anomalii structurale este frecventă: DSV (60-80% din cazuri), obstrucția tractului de ieșire a arterei pulmonare (30-80%), leziuni morfologice ale valvei tricuspide (care explică regurgitarea masivă de la nivelul valvei atrioventriculare stângi).

Hemodinamică: dubla anomalie de conexiune a etajului atrioventricular și a celui ventriculoarterial face să nu existe tulburări hemodinamice decât în măsura generării lor de către malformațiile asociate.

Simptomatologia variază de la total asimptomatic (descoperire întâmplătoare) la semilogie majoră generată de momentul examinării și hemodinamica tulburată de leziuni malformative asociate. Atrag atenția bradicardia, cianoza (dacă fluxul sanguin pulmonar este inadecvat) sau insuficiența cardiacă (DSV larg, tulburări de ritm). Orice „regurgitare mitrală”, de fapt regurgitare la nivelul valvei atrioventriculare stângi, sesizată la nou-născut devine un semnal pentru posibila transpoziție arterială corectată.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică poate fi normală sau se constată umbra mediastinală lărgită pe marginea stângă, reprezentând levopozitia aortei ascendente (ne caracteristică pentru transpoziția corectată a vaselor mari).

ECG înregistrează undă P negativă în aVR. Unda Q poate fi prezentă în precordialele drepte și absentă în precordialele stângi. Unii bolnavi au sindrom de preexcitație și respectiv tahiaritmii supraventriculare sau bloc AV complet.

Echocardiografia 2D permite diagnosticul, dar reprezintă o piatră de încercare pentru medicul care efectuează examenul. Trebuie început cu definirea situsului. În situsul invers, aorta se găsește la dreapta coloanei vertebrale, iar vena cavă inferioară la stânga acesteia. Discordanța de conexiune atrioventriculară este sugerată de lipsa de aliniere a septurilor interatriale și interventriculare, precum și de diferențele morfologice identificate sonografic, care deosebesc ventriculul stâng de cel drept (moment esențial). În proiecția apical – patru camere se sugerează deja anomalia de conexiune ventriculoarterială și transpoziția vaselor mari, care se confirmă în explorarea în ax scurt parasternal. Aorta și coronarele sunt situate la stânga și anterior de bifurcația arterei pulmonare. Valva atrioventriculară stângă poate avea numeroase anomalii, inclusiv anomalia Ebstein-like.

60% dintre bolnavi asociază DSV. Folosirea echocardiografiei transesofagiene (TEE) la adult aduce importante precizări. Cateterismul cardiac confirmă de obicei datele cunoscute echografic.

Istorie naturală: supraviețuirea este asigurată de corecția fiziologică care asigură o hemodinamică normală, tulburată doar de malformații asociate care transformă purtătorii acestei leziuni în bolnavi simptomatici. Vârsta medie la punerea diagnosticului este de 12,5 ani. Blocul AV total este relativ frecvent asociat și bradicardia accentuată impune pacing. Problema supraviețuirii de durată ține de eterna dilemă: cât timp poate funcționa un ventricul cu morfologie de VD dar care are sarcini de ventricul sistemic? Debitul sistolic sistemic este afectat oricum numai în efort.

Tratamentul transpoziției corectate se impune numai pentru rezolvarea malformațiilor asociate. Asocierea SP impune uneori încă din perioada neonatală menținerea deschisă a PCA prin perfuzii cu prostaglandină E urmată de șunt sistemicopulmonar tip Blalock-Taussing. Asocierea DSV impune corecția chirurgicală cu patch de dacron. Operația este mai dificil de realizat decât într-un DSV simplu, existând risc ridicat ca imediat postoperator să se instaleze bloc complet AV. Insuficiența cardiacă poate fi agravată nu numai de DSV, ci și regurgitația severă de la nivelul valvei AV stângi, greu de rezolvat la copil.

Trunchiul arterial comun (TAC)

Definiție: malformație congenitală de origine a vaselor mari de la baza cordului, caracterizată prin emergența unui trunchi arterial comun – vas unic – prin care se realizează golirea celor două ventricule. După un scurt traseu extracardiac vasul dă naștere unor ramuri care vor prelua funcția aortei, respectiv a arterelor pulmonare. Anomalia valvei truncule este frecvent asociată.

Incidență: au fost raportate 1-4% cazuri din serii mari de BCC autopsiate.

Anomaliile anatomice: în funcție de originea ramurilor AP se descriu patru variante anatomice (Collett și Edwards): artera pulmonară se desprinde din TAC, merge un timp paralel cu aorta, după care se desprind cele două ramuri (1); ambele AP se nasc separat din TAC (lipsește AP comună) (2, 3); ultima variantă este în fond o formă de atrezie pulmonară

în care circulația pulmonară este preluată de arterele bronșice (4). Această ultimă variantă mai este cunoscută sub numele de *pseudotruncus arteriosus*, sau hemitruncus.

TAC are origine biventriculară în 68-83% din cazuri sau se naște doar din VD în restul cazurilor. Ambele ventricule trimit sânge în TAC cu presiune egală (sistemică). Asocierea altor anomalii morfologice este frecventă: DSV larg, anomalii ale arcului aortic și arterelor coronare, malformația valvei truncule.

Hemodinamică: ambele ventricule lucrează cu același regim de presiune; presiunile egale au valori sistemice. Sângele este ejectat cu presiune în TAC și cu aceste valori sistemice pătrunde în ramurile arterei pulmonare care se nasc direct din trunchi. Se realizează hiperperfuzie pulmonară și hipertensiune pulmonară de debit. Circulația pulmonară precocă și sever suprasolicitată răspunde prin apariția rapidă a bolii vasculare obstructive pulmonare, care are tendința să limiteze debitul pulmonar dar favorizează cianoza. Insuficiența cardiacă complică precoc TAC.

Simptomatologia variază în funcție de tipul defectelor asociate. Cel mai des se notează flux pulmonar crescut și regurgitație masivă prin valva truncală anormală. Acestea condiționează insuficiența cardiacă precocă și cianoza. De obicei nou-născutul are circulație pulmonară pletorică, manifestată prin dispnee, tahipnee, infecții respiratorii recurente, dezvoltare somatică foarte deficitară. Precordium hiperdinamic este sesizat la examenul obiectiv și un suflu sistolic de ejecție este audibil pe marginea stângă a sternului. În formele clinice de la copilul mare se pot sesiza semnele bolii vasculare pulmonare obstructive, care asociază cianoză progresivă, degete hipocratice, policitemie.

Examene paraclinice:

Radiografia toracică evidențiază la nou-născut cardiomegalie și încălcarea vasculară a circulației pulmonare. Arcul aortic la dreapta este sugestiv pentru TAC.

ECG poate fi normal sau evidențiază HVD în formele cu flux pulmonar crescut.

Echocardiografia 2D vizualizează TAC și emergența variată a AP (fig. 9.33 A și B). Coexistența DSV impune diagnosticul diferențial cu tetralogia Fallot sau atrezia pulmonară asociată cu DSV. TAC este identificat prin echocardiografie fetală.

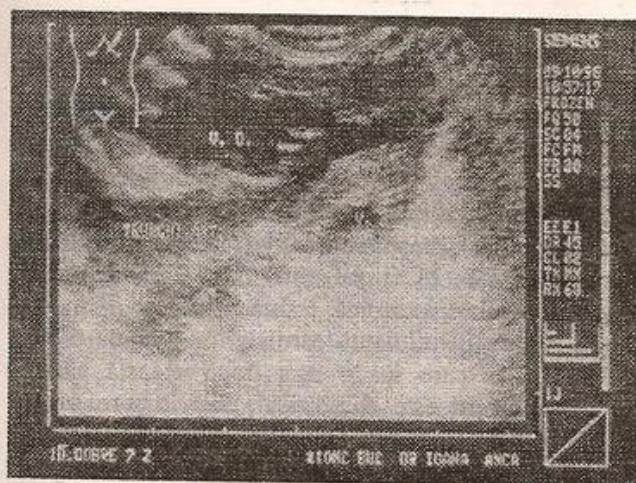


Fig. 9.33 A – Trunchi arterial comun, ecografie 2D. Trunchi comun (unic) care iese din ventriculul drept, singurul funcțional hemodinamic. Ventriculul stâng este hipoplazic cu atrezie valvei mitrale. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

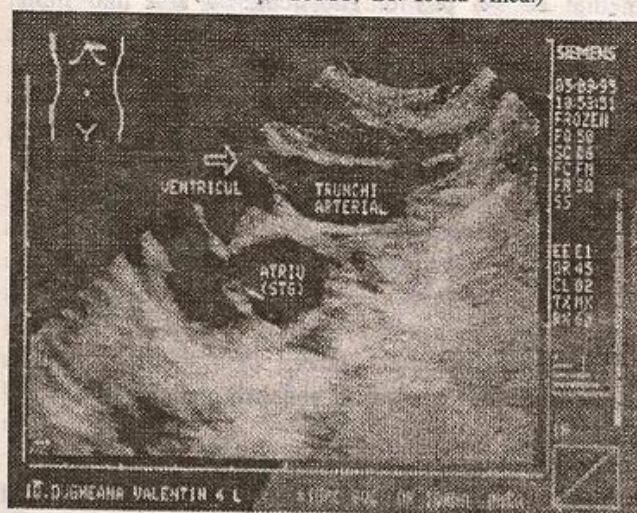


Fig. 9.33 B – Trunchi arterial comun, imagine ecografică 2D, secțiune transversală la nivelul vaselor mari. Se observă un singur traiect arterial dilatat, cu dispoziție spațială intermediară între cea a unei aorte sau artere pulmonare normale, care nu pot fi evidențiate. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

Echo Doppler evidențiază incompetența valvei truncale.

Cateterismul și angiografia devin necesare pentru măsurarea oxigenării în diferitele segmente vasculare sau cardiace, precizează valoarea presiunii în AP și capilarele pulmonare (care trebuie să rămână sub 8 U/m^2 pentru a nu constitui o contraindicație pentru intervenția chirurgicală) și pentru vizualizarea arterelor coronare.

Istorie naturală: TAC este o BCC cu istoric scurt, media duratei de supraviețuire fiind de 5 săptămâni. Doar 18% dintre copiii neoperați ating vârsta de 1 an. Apariția bolii vasculare obstructive pulmonare poate întârzia apariția decesului. Cea mai frecventă cauză de deces este insuficiența cardiacă ireductibilă.

Tratament: insuficiența cardiacă precocă se tratează digitalo-diuretic. Intervenția chirurgicală este singura soluție pentru supraviețuire. Trebuie efectuată precocă (între vârsta de 6 săptămâni și 6 luni), când mortalitatea operatorie este mai mică decât la intervențiile efectuate în al doilea semestru de viață. Precocitatea operației este impusă de dificultatea de a tolera tulburările grave hemodinamice, precum și de vârsta mică la care se instalează hipertensiunea arterială pulmonară fixă. Banding-ul arterei pulmonare, deși recomandat, are din ce în ce mai puțini partizani. Intervenția chirurgicală corectivă (tehnica Rastelli) realizează un conduct care restabilește o legătură directă între VD și AP, ale cărui ramuri sunt detașate din TAC. Conductul poate fi din gore-tex sau homogrefă din aortă. DSV se repară cu patch prostetic. Probleme tehnice pune valva truncală anormală, care necesită valvuloplastie deoarece deocamdată nu sunt disponibile valve prostetice pentru vârstele mici. Conductul trebuie înlocuit când copilul crește.

Originea anormală a arterelor coronare

Incidența reală a anomaliilor de origine a arterelor coronare a putut fi intuită abia recent, pe măsură ce s-a extins coronarografia la adult. Este indubitabil că nu este cunoscută prevalența reală, deoarece cazurile fără manifestări clinice rămân necunoscute. În afara anomaliilor de origine ale arterelor coronare care însoțesc malformațiile congenitale de cord (și au fost deja amintite), cum sunt cele din tetralogia Fallot, trunchiul arterial comun, transpoziția marilor vase (completă sau corectată) există numeroase variante întâlnite pe cord structural normal. Se vorbește de originea anormală a ambelor artere coronare (foarte rar), anomalia de origine a arterei coronare stângi (reprezintă 90% dintre aceste anomalii), anomalii ale ramurilor arterei coronare stângi și anomalia izolată a arterei coronare drepte (asimptomatică). Anomaliile coronare care însoțesc BCC sunt de extremă importanță pentru chirurg, iar switch-ul arterial reprezintă un moment esențial al timpilor operatori în reim-

plantarea arterelor coronare. În cele ce urmează ne vom referi la forma cea mai comună, și anume la *originea arterei coronare stângi din artera pulmonară*.

Incidență: 0,5% din BCC, prevalența fiind 1/30 000 nașteri.

Hemodinamică: principala consecință este un regim de oxigenare scăzută a miocardului VS, ceea ce are ca efect hipertrofia peretelui ventricular, procese ischemice circumscrise de tip infarct, procese de fibroză și, în sfârșit, insuficiența ventriculară stângă. Hipertrofia parietală stângă agravează deficitul și se creează un cerc vicios privind gradul de ischemie miocardică. Suferința miocardică se ameliorează parțial, pe măsură ce se dezvoltă circulația colaterală.

Simptomatologie: există de obicei o perioadă de latență de 1-3 luni între momentul nașterii și debutul clinic al manifestărilor legate de ischemia miocardică. Semnele cardinale sunt reprezentate de *cardiomegalie* și fenomenele de insuficiență ventriculară stângă. În tabloul clinic clasic se descriu niște „crize” de agitație, însoțite de paloare, transpirații, în care sugarul se manifestă diferit decât în agitația produsă de „colici” și despre care se crede că ar reprezenta echivalentele unei crize de angor.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidențiază cardiomegalie izolată.

ECG poate arăta un aspect considerat cvasipatognomic, și anume un traseu sugestiv de infarct antero-lateral cu unde Q în precordialele stângi, supradenivelarea segmentului ST și undă T inversată. Nu în toate cazurile există însă semne de ischemie miocardică pe ECG, ceea ce îngreunează mult suspiciunea de diagnostic.

Echocardiografia 2D poate evidenția în situații privilegiate originea arterei coronare stângi din AP, ca și dilatația VS, insuficiența mitrală prin dilatarea inelului valvular AV. Se consideră chiar că regurgitația mitrală severă la sugar (echo Doppler) trebuie să trezească suspiciunea de anomalie de origine a arterei coronare. Perfuzia cu ^{201}Th obiectivează o zonă mai mică de fixare a substanței pe suprafața ischemică.

Examenul cheie este reprezentat de aortografie, cu care ocazie se obține opacifierea arterei coronare drepte, anastomozele dintre coronarele drepte și stângi și retrograd AP. Se identifică astfel sistemul de anastomoze dintre cele două coronare cu origini diferite,

care este cu atât mai exprimat cu cât vârsta copilului este mai mare.

Istoria naturală depinde de ritmul în care se realizează anastomozele. Anomalia de origine a arterei coronare stângi poate rămâne nediagnosticată dacă nu se folosesc tehnici invazive de diagnostic în orice cardiomegalie la care s-au exclus BCC sau inflamația miocardică. ECG nu este totdeauna sugestivă pentru ischemia miocardică. Există mare risc de moarte subită sau de insuficiență cardiacă în primele 6 luni de viață, risc care scade ușor după această vârstă.

Tratamentul este chirurgical, deși inițierea tratamentului digitalo-diuretic plus vasodilatatoare (captopril) are în vedere nu numai ameliorarea irigației miocardului, ci și favorizarea dezvoltării anastomozelor. Referitor la momentul optim operator se dispută două atitudini. În unele centre se preconizează efectuarea reimplantării de coronară stângă la aortă imediat ce s-a pus diagnosticul, cu atât mai mult cu cât pentru cei care efectuează switch-ul arterial tehnica este deja înșușită și nu se pun probleme. În alte centre se preferă temporizarea intervenției până spre vârsta de 1 an, când reimplantarea coronarei este urmată mai rar de stenoza ostiumului. Perioada de „așteptare” este însă încărcată de riscuri și se consideră că supraviețuiesc doar cei cu forme „mai ușoare”, respectiv cei care au reușit să dezvolte suficiente colaterale.

F. Anomalia de întoarcere venoasă pulmonară

Definiție: grup de malformații vasculare, foarte heterogen clinic, caracterizat prin conexiunea anormală a celor patru vene pulmonare, care nu se mai face la nivelul atriului stâng, ci într-un alt colector venos. Locul conexiunii poate fi asociat cu obstrucție, având drept consecință acumularea de sânge în amonte de locul de vărsare. În formele parțiale, simptomatologia clinică se suprapune celei din DSA. Formele totale (complete) se întovărășesc de un șunt dreapta-stânga (obligatoriu).

Anomalia parțială de întoarcere venoasă pulmonară

Definiție: malformație vasculară venoasă cu un spectru anatomic foarte heterogen, caracterizată prin conexiunea uneia sau a ambelor vene pulmonare

drepte cu un alt colector venos decât AS, care poate fi una din cele două vene sistemice mari (vena cavă superioară, vena cavă inferioară, vena nenumită stângă) sau AD.

Incidență: reprezintă 0,6-0,7% din BCC. Coincidența cu sindroame genetice (Turner, Noonan sau tulburări de izomerism sau anomalii ale splinei) a fost semnalată relativ frecvent. Prezența DSA nu este obligatorie.

Variante anatomice: cele mai comune sunt următoarele:

- una din venele pulmonare drepte se varsă în vena cavă superioară, iar cealaltă în AD (1);
- venele pulmonare stângi se varsă în vena nenumită stângă (2);
- venele pulmonare drepte se varsă în vena cavă inferioară, în vecinătatea diafragmului (3).

Această ultimă variantă are caracteristici particulare ce au fost reunite într-o entitate cunoscută sub numele de „sindrom scimitar”, care asociază hipoplazia plămânului drept și a arterei pulmonare drepte cu dextrocardie, comunicare stânga-dreapta (DSA, DSV, PCA) și conexiune venoasă anormală.

Hemodinamică: conexiunea anormală a unei singure vene pulmonare drepte asociată cu sept intact este fără nici o consecință hemodinamică. Dacă ambele vene pulmonare drepte au conexiuni anormale, se realizează încărcare vasculară pulmonară comparabilă cu cea a unui DSA sau a altui sunt stânga-dreapta cu debit mediu. Septurile intacte condiționează volumul fluxului pulmonar de complianța atriului drept.

Simptomatologie: de obicei total asimptomatică în prima copilărie sau asociată cu moderată dispnee (flux sanguin pulmonar crescut), boala poate deveni clinic evidentă în a III-a – a IV-a decadă de viață, când se instalează boală vasculară obstructivă pulmonară ce agravează condițiile hemodinamice.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică poate să nu prezinte modificări sau acestea să fie comune cu ale unui DSA (hipertrofie VD, flux pulmonar crescut). Sindromul scimitar (scimitar = paloș, iatagan, în limba engleză) își datorează numele aspectului radiologic particular pe care îl realizează. Astfel se pot identifica hipoplazie pulmonară dreaptă, dextrocardie și o opacitate vasculară evidentă în câmpul pulmonar drept inferior cu aspect curb, cu concavitatea spre cord, opacitate comparată cu silueta unui iatagan (aceasta

fiind originea numelui acestui sindrom). Este imaginea collectorului venos care reprezintă venele pulmonare drepte în conexiune anormală cu vena cavă inferioară, în dreptul diafragmului.

Celelalte variante anatomice realizează de asemenea aspecte radiologice neobișnuite, și anume: dilatarea venei cave superioare drepte la locul de conexiune cu vena pulmonară dreaptă se exprimă radiologic printr-o opacitate care coafează atriul drept, iar conexiunea venei pulmonare stângi cu vena nenumită stângă realizează o imagine asemănătoare situată supracardiac pe marginea stângă a mediastinului.

ECG: se remarcă modificări asemănătoare cu DSA sau poate fi normală, mai ales dacă nu există comunicare interatrială.

Echocardiografia 2D vizualizează pătrunderea venelor pulmonare drepte în structuri atașate circulației pulmonare. Prezența DSA explică semnele de supraîncărcare ventriculară dreaptă. Conectarea venelor pulmonare drepte la AD este vizualizată în secțiunea patru camere apicală. Adesea este necesar să se recurgă la alte tehnici de diagnostic neinvaziv, cum sunt tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică (MRI). CT spirală sau imagini tridimensionale cu aparatul foarte sofisticat ușurează punerea diagnosticului.

Cateterismul cardiac nu este necesar de obicei, dar este util pentru identificarea unor anomalii asociate (sindromul scimitar, de exemplu). Angiografia definește clar sediul exact al conexiunii anormale.

Istorie naturală: în formele obișnuite, evoluția este comparabilă cu a unui DSA necomplicat.

Tratamentul este chirurgical. Formele parțiale cu conexiunea anormală a unei singure vene pulmonare drepte și sept interatrial intact sunt bine tolerate și nu necesită intervenție. Postoperator, pacienții cu flux pulmonar crescut cunosc o îmbunătățire remarcabilă a simptomatologiei dacă intervenția a fost efectuată înaintea apariției bolii vasculare obstructive pulmonare.

Anomalia totală de întoarcere venoasă pulmonară

Definiție: malformație vasculară caracterizată prin conexiunea anormală a celor patru vene pulmonare, care nu se mai varsă în atriul stâng ci în alte colectoare venoase (atriul drept sau venele sistemice).

Existența unei comunicări interatriale cu un șunt dreapta-stânga este obligatorie pentru supraviețuire.

Incidență: statisticile comunică date variate privind prevalența bolii. S-au semnalat 2-4 cazuri la 1000 autopsii efectuate unor bolnavi cu boli congenitale cardiovasculare. Malformație rară, este asociată în 30% din cazuri cu TAC, TGA sau tulburări de izomerism.

Anomalii anatomice: extrema varietate a conexiunilor anormale face clasificarea sindromului extrem de dificilă. O subclasificare simplă disociază formele obstructive de cele neobstructive (Smith), în funcție de calitatea fluxului venos în momentul conexiunii. În alte clasificări se vorbește despre un tip supracardiac (I), cardiac (II) sau infracardiac (III), în funcție de etajul la care se realizează conexiunea anormală a venelor pulmonare unite într-un conduct venos unic.

Cea mai comună variantă anatomică este reprezentată de conexiunea trunchiului venos comun (denumită de unii autori vena verticală anormală) în vena nenumită stângă, proximal de originea venei subclaviculare stângi și a venei jugulare stângi. Întreg acest flux venos se varsă apoi în vena cavă superioară, alcătuind tipul „supracardiac” al acestei conexiuni anormale. În ordinea frecvenței calea venoasă anormală comună se deschide în sinusul coronar (după un traseu intrapericardic) și de acolo este drenat în atrul drept, alcătuind tipul „cardiac”. Pentru a exemplifica tipul de conexiune „infracardiac” amintim eventualitatea în care colectorul venos comun este drenat în sistemul venos ombilicovitelin (cu care are origine comună în timpul vieții embrionare). Trunchiul venos comun are un traiect descendent, anterior de esofag, pe care îl însoțește traversând hiatusul esofagian, iar după ce a străbătut diafragul se varsă în vena portă la locul de întâlnire al celor două vene: splenică și mezenterică superioară.

Hemodinamică: este în mod esențial influențată de coexistența unei obstrucții la locul de vărsare al colectorului venos anormal (care prezintă în acest caz modificări histologice: hipertrofia mediei și adventiceei venei). Circulația sistemică primește sânge de la circulația pulmonară printr-un șunt obligatoriu dreapta-stânga, care trebuie să fie suficient de larg și situat de obicei la nivel interatrial.

Scăderea rezistenței vasculare pulmonare imediat postnatal crește complianța circulației de la acest

nivel și volumul de sânge din mica circulație ajunge să depășească de 3-5 ori volumul sângelui sistemic. Saturarea în oxigen a sângelui din atrul drept este de 90%, egală cu a celei sistemice, datorită existenței DSA.

Suprasolicitarea volumetrică a circulației drepte are drept consecințe dilatarea și hipertrofia VD, urmate eventual de decompensare cardiacă, iar creșterea mare a presiunii în AP conduce la boală vasculară pulmonară obstructivă cu debut precoce. Asocierea unei forme obstructive de conexiune anormală precipită un debut mai timpuriu al modificărilor vasculare pulmonare.

Simptomatologie: deși aparent normal imediat după naștere, tabloul clinic se modifică. Dificultățile mari de alimentație și, deci, de progres ponderal, tahipneea marcată, decompensarea cardiacă precoce care adaugă cianoza sunt semnele cele mai comune. Suflul poate lipsi. Cianoza este precoce, vizibilă în formele obstructive subdiafragmatice.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidențiază de obicei dilatarea camerelor drepte, precum și încărcare vasculară pulmonară. Descrierea devenită clasică a unei opacități mediastinale comparate cu cifra „8” sau cu desenul schematic al unui „om de zăpadă” este sugestivă pentru formele „supracardiac”, atunci când colectorul venos comun are conexiune cu vena nenumită stângă. Cele două „umbre” cu convexitatea spre pereții toracic care „lărgesc” opacitatea mediastinului superior sunt realizate de vena cavă superioară (în dreapta) și vena verticală anormală + vena nenumită stângă (în stânga).

ECG poate înregistra unde P înalte, ca în orice HAD.

Echocardiografia 2D nu vizualizează nici o venă pulmonară conectată la atrul stâng, dar există semne de supraîncărcare VD și DSA.

Echocardiografia Doppler: este posibil să fie obiectivat un flux venos de mare viteză, dovada unei obstrucții venoase la locul de vărsare al colectorului venos. Direcția șuntului se precizează cu echo Doppler color, dar identificarea corectă a anomaliei se face cu CT spirală, CT tridimensională sau MRI (dintre mijloacele neinvazive de diagnostic).

Cateterismul cardiac demonstrează o saturație crescută de oxigen la nivelul cordului drept (consecința logică a conexiunii venoase pulmonare aberante), ca

și presiuni egale ale circulației pulmonare și sistice, dovedind absența unei componente obstructive.

Istorie naturală: malformație vasculară rară, extrem de greu tolerată, conduce la mortalitate de 80% în primul an de viață, dintre care 50% din cazuri se înregistrează în primele trei luni. Supraviețuiri mai lungi devin posibile dacă nu sunt leziuni obstructive și se obține comunicare suficient de largă la nivel interatrial. Gradul de încărcare al circulației pulmonare condiționează apariția bolii obstructive pulmonare, care agravează mult prognosticul.

Tratamentul este chirurgical și trebuie efectuat înaintea vârstei de 1 an, dar stabilizarea hemodinamică a bolnavului este greu de realizat. Se practică septostomie cu balon preoperator, după care se încearcă efectuarea unei anastomoze între trunchiul venos colector comun și atriul stâng. Chiar în centrele cu mare experiență în chirurgie cardiovasculară pediatrică, mortalitatea operatorie este de 30%.

G. Malpoziția cordului și situsul visceral

Clasificarea malpoziției cordului însoțită sau nu de anomalii ale situsului visceral a fost sugerată de R. van Praagh, studiind originea lor embriologică. Precizarea termenilor devine necesară. Poziția cordului se judecă în funcție de direcția axului bază-apex, iar poziția atriilor coincide cu situsul visceral.

Poziția normală a cordului în raport cu viscerele abdominale este cunoscută sub numele de situs solitus. Aceasta presupune poziția atriului drept în dreapta (având ca reper conexiunea cu vena cavă inferioară), poziția atriului stâng în stânga (reper: conexiunea venelor pulmonare cu atriul stâng), ficatul în dreapta, stomacul și splina în stânga. Apexul cordului este situat la stânga.

Situs inversus denumește situația anatomică în care atriul drept este situat în stânga, de aceeași parte cu ficatul, iar apexul este situat în hemitoracele drept. Heterotaxia abdominală asociată cu dextrocardie prezintă o imagine „în oglindă” a situsului solitus.

Sunt și malpoziții mai puțin certe, cum este *situs ambiguus* sau incert, în care determinarea poziției atriilor este dificilă, ficatul fiind situat pe linia mediană, existând și mal rotație intestinală. Cordul este situat central, această malpoziție numindu-se *mezo-cardie*. Cordul extratoracic este denumit *ectopia cordis*.

Se mai poate întâlni dextrocardie simplă (fără situs inversus) sau levocardie cu situs inversus abdominal, complicate de obicei cu malformații cardiace severe, TGA etc.

Heterotaxia viscerelor abdominale poate fi asociată cu polisplenie (izomerism stâng) sau asplenie (izomerism drept). Anomaliile splenice asociate cu situs inversus sunt concomitente cu boli congenitale de cord complexe. Acestea erau cunoscute în medicina clasică sub denumirea de sindrom Ivemark.

Situsul atrial este stabilit prin identificarea atriului drept morfologic, dar în situs ambiguus septul interatrial lipsește adesea. Reperul anatomic cel mai comun pentru identificarea atriului drept este conexiunea acestuia cu vena cavă inferioară, precum și sinusul coronar. Ambii plămâni trilobați sugerează diagnosticul de situs ambiguus cu asplenie (izomerism drept), în timp ce ambii plămâni bilobați se asociază cu polisplenie (izomerism stâng).

După identificarea morfologică a atriilor, analiza segmentală impune determinarea conexiunilor atrio-ventriculare și ventriculoarteriale care pot fi concordante sau discordante.

Dextrocardia denumește cordul aflat în hemitoracele drept cu apexul situat spre dreapta. Se exclude în această definiție orice cauză congenitală sau dobândită care împinge cordul în hemitoracele drept (pneumotorax stâng, hernie diafragmatică stângă etc.). Dextrocardia se poate asocia cu situs solitus, dar există malformații de cord relativ frecvente în dextrocardia izolată și extrem de rare dacă dextrocardia coincide cu discordanța atrioventriculară.

Dextrocardia izolată cu discordanță atrioventriculară și ventriculoarterială (transpoziția corectată a vaselor mari) este cea mai comună formă de dextrocardie întâlnită în toate seriile.

Dextrocardia asociată cu situs inversus este considerată a fi o imagine în „oglină” a situației normale. Mai frecvent se întâlnesc dextrocardie, transpoziție completă a marilor vase și situs inversus.

Dextrocardia asociată cu situs ambiguus este întâlnită frecvent pe serii mari de bolnavi, situsul ambiguus putând coincide fie cu asplenia (izomerism atrial drept) sau cu polisplenia (izomerism atrial stâng). La ECG se identifică de obicei ritm atrial ectopic sau de origine atrială joasă în izomerismul stâng, explicat de absența sau hipoplazia nodului sinoatrial. Tipurile de malformații cardiace asociate variază larg atât în formele cu asplenie, cât și în formele

cu polisplenie. Cele mai frecvente sunt anomaliile de conexiune venoasă sistemică sau pulmonară.

Levocardia: cordul este în poziție normală în hemitoracele stâng, axul bază-apex este îndreptat spre stânga, dar viscerele abdominale sunt fie în situs inversus, fie în situs ambiguus. Este o variantă mai rar întâlnită decât precedentă, dar asplenia sau polisplenia pot coexista în situsul ambiguus. Discordanțele atrioventriculare sau ventriculoarteriale pot fi de asemenea întâlnite (fig. 9.34).

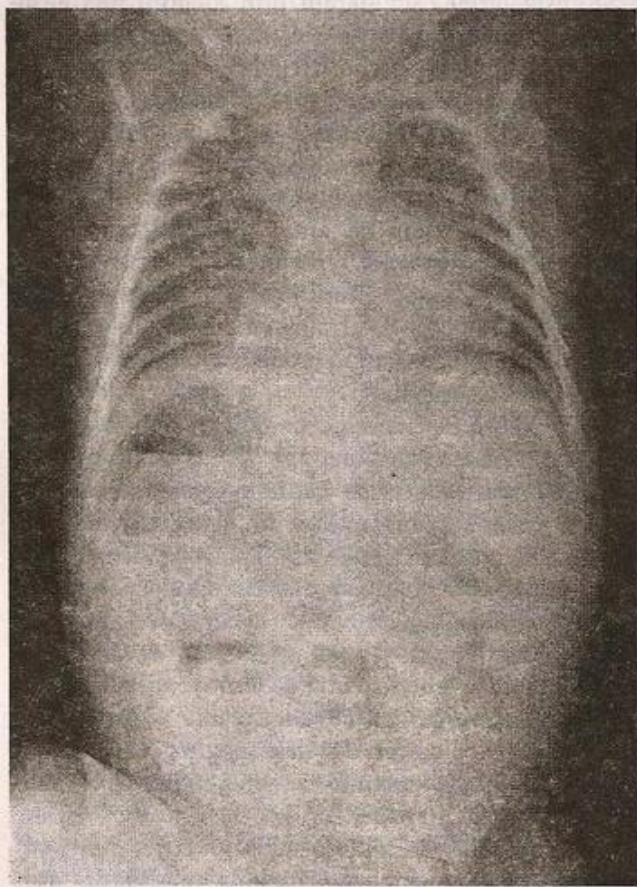


Fig. 9.34 – Situs inversus cu levocardie, imagine radiologică. Punga cu aer a stomacului se proiectează în dreapta, opacitatea ficatului în stânga, arcu aortic în dreapta.

Mezocardia: cord situat pe linia mediană cu axul bază-apex pe aceeași linie. Ca și precedentele se poate asocia cu situs solitus, situs ambiguus sau situs inversus. Descrisă foarte rar, mezocardia este inclusă mai probabil în formele descrise anterior.

Echocardiografia 2D este metoda esențială pentru diagnosticul malpoziției cordului, putând să aducă

precizări și în privința situsului abdominal al viscerelor. Trebuie definite cele trei etaje segmentare: atriile, ventriculele, marile vase, precum și conexiunea lor, la care se adaugă situsul visceral. Absența splinei se asociază cu prezența corpusculilor Howell-Jolly pe frotiul de sânge periferic. Pacienții cu polisplenie prezintă numeroase spline sau splină polilobulată situată posterior de stomac.

Malpoziția cordului se asociază cu anomalii de conexiune venoasă, sistemică sau pulmonară, ceea ce poate îngreuna reperarea corectă a atriilor. Fiecare conexiune venoasă majoră trebuie reperată cu grijă ca și conexiunile ventriculoarteriale.

Tratamentul constă în reparația chirurgicală a defectelor asociate în sensul obținerii unei hemodinamici corectate. Sindromul de izomerism stâng cu asplenie se află în risc permanent de septicemie cu evoluție fulminantă produsă de bacterii încapsulate și necesită profilaxie continuă cu antibiotice care vizează *Klebsiella* și *Escherichia coli* sub vârsta de 6 luni, pneumococul și *Haemophilus influenzae* peste vârsta de 6 luni.

Bibliografie

- ALDOUSANY A., DISESSA T.G., DUBOIS R., ALPERT B., WILLEY E.S., BIRNBAUM S.E.: Doppler estimations of pressure gradient in pulmonary stenosis. *Pediatr. Cardiol.* 1998; 10: 145-149.
- ALEKIAN B., PETROSIAN I.S., COULSON J.D., DANILOV E., VINOCUROV A.V.: Artery catheterisation for balloon valvuloplasty of critical aortic stenosis in infants. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 1049-52.
- ARTMAN M., GRAHAM T. P.: Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. *Am. Heart. J.* 1987; 111: 994-1005.
- BEHRMAN R.E., VAUGHAN V.C.: *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1996.
- CIOFU C.: Apoptoza și cordul; între morfogeneză și patogeneză. *Med. modernă* 1997; 4(1): 31-4.
- CIOFU E.P., CIOFU C.: *Esențialul în pediatrie*. Edit. Medicală Amaltea, București, 1997, p. 220-81.
- CURRAN M.E., ATKINSON D.L., EWART A.K., MORRIS C.A., LEPPERT M., KEATING M.T.: The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis. *Cell* 1993 (April 9); 73: 159-69.
- DAJANI A., TAUBERT K.A.: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the A. H. A. *Circulation* 1997; 96: 358-66.

- DUPUIS CL., KACHANER J., FREEDOM R.M., PAYOT M., DAVIGNON A.: *Cardiologie pédiatrique*, ed. a 2-a. Médecine-Sciences. Flammarion, Paris, 1991.
- EMMANOULIDES G.C., ALLEN H.D., RIEMENSCHNEIDER T.A., GURGESELL H.P.: *Moss and Adams Heart Disease in infants, children and adolescents including the fetus and young adult*, ed. a 5-a. Vol. I, II. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Munich, 1995, p. 106-130, 687-1336.
- MELBOOM F.: Cardiac status and health related quality of life long term after surgical repair of tetralogy of Fallot in infancy and childhood. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 110: 883-91.
- MESKISHVILI A.V., HERTZER R., WENG Y., LANGE P.E., JIN Z., BERGER F., MOEBE M.: Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Early results with direct aortic reimplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108(2): 354-62.
- MILLER G., EGGLI K.D., CONTAT C., BAYLEN B.G., MYERS J.L.: Postoperative neurologic complications after open heart surgery on young infants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1995; 149: 764-8.
- MORALES D., LOSCALZO J.: Pulmonary hypertension: new concepts in diagnosis and management. *Clin. Cardiology.* 1997; 20(8): 676-83.
- NEUSS M.B., LÊ T. P., GRABITZ R.G., HAGEL K.J., REDEL D.A.: Interventional ductal closure in low weight infants. *Cardiol. Young* 1996; 6 (supl. 1): S 6.
- QURESHI S.A., TYNAN M., ROSENTHAL E., BRZEZINSKA G.: Stent implantation in aortic coarctation. *Cardiol. Young* 1995; 5 (supl. 1): S 22.
- RUBIN E., FARBER J. (eds.). *Pathology*, ed. a 2-a. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1994, p. 512-21.
- SAIMAN L., PRINCE A., GERSONY W.M.: Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J. Pediatr.* 1993; 122: 847-53.
- SCHOOF P.H., CROMME-DIHKHUIS A.H., BOGERS J.J., THIJSEN E.J., WITSENBURG M.: Aortic root replacement with pulmonary autograft in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107(2): 367-73.
- SIDERIS E.B., LEUNG M., YOON J.H., LOCHAN R., WORMS A.M., REY C.: Occlusion of large atrial septal defects with a centering buttoned device. *Am. Heart. J.* 1996; 131: 356-59.
- SLUYSMANS F., STYNS-CAILTEAUX M., TREMOUROUX-WATTEZ M.: Intravenous Enalapril and oral Enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 959-66.

Cardiologia intervențională în tratamentul malformațiilor congenitale cardiace

Florina Pinte

În ultimii ani, domeniul cardiologiei intervenționale în malformațiile congenitale a înregistrat un real

progres, ajungându-se ca unele malformații să fie tratate numai prin manevre intervenționale, iar în cazul malformațiilor complexe să se realizeze o bună cooperare cu chirurgia cardiacă, astfel încât manevrele intervenționale să asigure supraviețuirea sugarului până la vârsta la care se poate realiza o intervenție chirurgicală corectivă. Recent, cardiologia intervențională s-a adresat unor vârste din ce în ce mai mici, zile-luni, creând în acest fel un nou domeniu al cardiologiei nou-născutului, fiind de un real folos chirurgiei cardiace. În cadrul malformațiilor congenitale complexe cianogene, asociate cu hipoxemie accentuată, o alternativă a anastomozelor chirurgicale o reprezintă unele proceduri intervenționale cum ar fi: valvuloplastia pulmonară percutanată, septostomia etc.

Valvuloplastia pulmonară percutanată poate fi definită ca dilatarea mecanică a unei stenoze pulmonare valvulare sau supravalvulare, prin intermediul unui balon-cateter introdus percutanat pe o venă periferică, de obicei vena femurală. Valvuloplastia pulmonară percutanată (prin tehnica Seldinger) a fost efectuată pentru prima dată de către Semb și colaboratorii, în anul 1975, utilizând un cateter de angiografie Berman, iar prima dilatare cu balon a valvei pulmonare a fost efectuată la un copil de 8 ani, în 1982, de către Kan și colab.

Din punct de vedere anatomic stenozele pulmonare congenitale pot fi clasificate astfel:

- stenoze valvulare, realizate prin sudarea comisurilor valvei (fig. 9.35);
- stenoze supravalvulare, reprezentate de o formațiune membranoasă circulară situată la 2-3 cm deasupra planului valvular, care realizează un gradient la acest nivel;
- stenoze la nivelul ramurilor arterei pulmonare, central sau în periferie.

Acestor tipuri li se poate asocia stenoza tractului de golire a ventriculului drept, care este de două tipuri: musculară (dinamică) sau fibromusculară.

Cu cât gradientul transvalvular pulmonar este mai mare, cu atât gradul hipertrofiei ventriculare drepte este mai mare, iar debitul sanguin pulmonar este mai mic.

Severitatea stenozei valvulare pulmonare se exprimă prin următoarele valori ale gradientului transvalvular: ușoară = 25 mmHg, medie între 25-49 mmHg, moderată 50-79 mmHg, severă peste 80 mmHg.

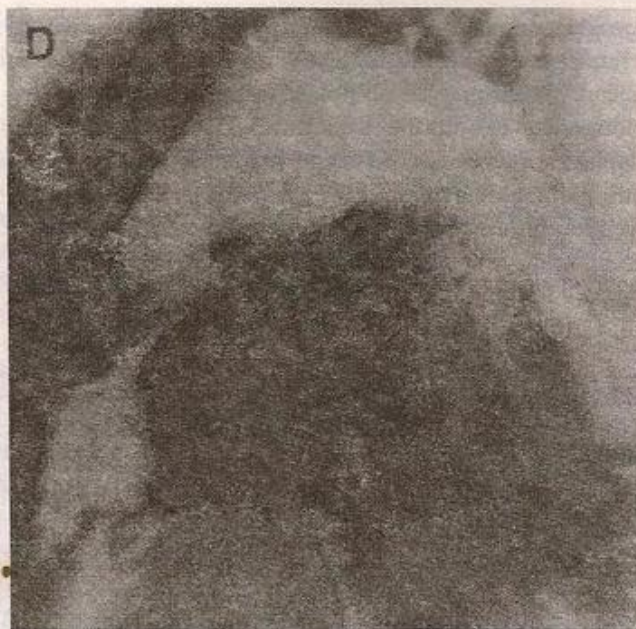


Fig. 9.35 - Stenoză pulmonară valvulară, aspect angiografic. Injectarea substanței de contrast în ventriculul drept evidențiază stenoză valvulară pulmonară cu valve suple cu deschidere „en dôme”.

Prin divulsia comisurilor valvei pulmonare se realizează scăderea gradientului transvalvular pulmonar, astfel că ventriculul drept nu va mai avea de învins barajul fix reprezentat de valva pulmonară stenozată, ceea ce va duce în timp de câteva luni la scăderea gradului de hipertrofie a acestuia. Debitul pulmonar va crește semnificativ, astfel încât simptomatologia se ameliorează net postvalvuloplastie.

De cele mai multe ori stenoza valvulară pulmonară este asociată cu alte malformații, în special în cadrul bolilor cianogene complexe, cum ar fi tetralogia Fallot, trilogia Fallot, dubla cale de ieșire a ventriculului drept etc. În aceste cazuri de maladii congenitale complexe valvuloplastia pulmonară poate reprezenta un mijloc terapeutic paliativ, înlocuind anastomozele aortopulmonare până la corecția completă chirurgicală.

Indicațiile valvuloplastiei pulmonare percutanate pot fi rezumate astfel: stenoza valvulară pulmonară izolată (nu este asociată cu alte malformații), stenoza supravalvulară pulmonară, stenoza ramurilor principale ale arterei pulmonare, stenoza ramurilor periferice ale arterei pulmonare, stenoza valvulară pulmonară asociată unor malformații complexe cianogene (tetralogia Fallot, trilogia Fallot, ventricul drept

cu dublă cale de ieșire, transpoziție necorectată de mari vase cu plămân protejat), stenoza valvulară pulmonară în cadrul unor maladii necianogene, în care are rol de protecție a plămânului împotriva unui debit pulmonar prea crescut: defect septal interatrial, defect septal interventricular, drenaj venos pulmonar aberant.

Valvuloplastia pulmonară percutanată este indicată în stenozele pulmonare izolate în următoarele cazuri:

- gradient transvalvular pulmonar peste 40 mmHg,
- hipertrofie marcată electrocardiografic de VD,
- simptomatologie exprimată prin: fatigabilitate, dispnee.

În cadrul maladiilor congenitale cianogene, valvuloplastia pulmonară este recomandată în:

- existența unui gradient transvalvular pulmonar peste 50 mmHg, debit sanguin pulmonar redus, caracterizat pe radiografia toracopulmonară prin circulație săracă, hipoxemie și policitemie, accentuate și progresive,
- crize hipoxice frecvente.

Deși în această ultimă categorie de malformații valvuloplastia pulmonară este doar un mijloc paliativ de tratament, ea este foarte utilă deoarece asigură un debit pulmonar mai mare, care duce la o mai bună oxigenare, la dispariția crizelor hipoxice și ar preîntâmpina decesul sugarului, făcând posibilă intervenția chirurgicală corectoare într-un al doilea timp.

Tehnica valvuloplastiei pulmonare: valvuloplastia pulmonară percutanată constă în introducerea pe teaca plasată în vena femurală a unei sonde F 5-7 cu gaura terminală până în artera pulmonară, pe care se introduce un arc-ghid metalic rigid până în una din ramurile arterei pulmonare, după care se retrage sonda, iar mandrenul rămâne pe loc. Pe acest mandren se surfilează cateterul-balon de dilatare (F 5-9), care se poziționează la nivelul valvei pulmonare cu ajutorul markerilor existenți pe balon (fig. 9.36).

Alegerea diametrului balonului de dilatare se realizează în funcție de diametrul inelului valvei pulmonare, măsurat angiografic, raportul optim diametru balon/diametru inel valvă pulmonară fiind de 1,2-1,4 pentru valvele pulmonare îngroșate și de 1,5 sau chiar ușor peste în cazul valvelor pulmonare displazice. După dilatarea orificiului pulmonar se măsoară cu o sondă cu o singură gaură gradientul transvalvular pulmonar restant și se apreciază dacă este un rezultat optim sau dacă este necesară schim-

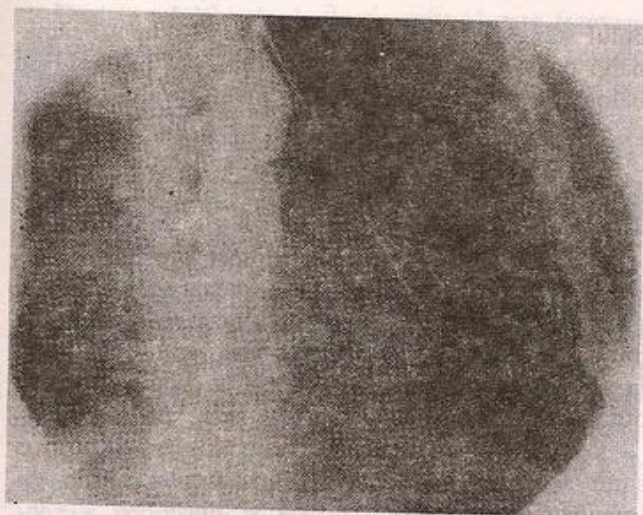


Fig. 9.36 - Stenoză pulmonară valvulară, dilatare cu balon, valvuloplastie pulmonară, aspect angiografic. Se evidențiază balonul cu incizura la nivelul valvei pulmonare.

barea balonului cu unul mai mare, atunci când gradientul rezidual este prea mare.

Rezultatele imediate și pe termen lung ale valvuloplastiei pulmonare percutanate atât în stenozele pulmonare izolate, cât și în cele din cadrul unor malformații congenitale complexe cianogene sunt următoarele:

- scăderea gradientului de presiune ventricul drept-arteră pulmonară,
- creșterea debitului sanguin pulmonar,
- scăderea șuntului oximetric dreapta-stânga,
- creșterea oximetriei arteriale periferice,
- posibilitatea remodelării patului vascular pulmonar și a cavităților cardiace stângi,
- ameliorarea cianozei, dispneei și fatigabilității și o mai bună dezvoltare psihosomatică.

Complicațiile valvuloplastiei pulmonare sunt în general rare și frecvent tranzitorii, fără să pericliteze viața pacientului. Complicațiile imediate înregistrate postprocedural pot fi: modificări tranzitorii (hipotensiune, bradicardie, tulburări de conducere, aritmii ca tahicardie sau fibrilație ventriculară, oprire cardiacă), ruperea balonului la o presiune crescută de umflare, sângerare la locul de puncție percutanată.

Complicațiile tardive mai frecvent întâlnite sunt: ocluzia venei femurale prin tromboza locală în special la nou-născuți și sugari mici; insuficiența valvulară pulmonară, care frecvent este de grad scăzut, putând fi cuantificată prin examen echocardiografic, dar fără să aibă un răsunet hemodinamic asupra

ventriculului drept (în cazurile în care insuficiența pulmonară depășește gradul 2, ventriculul drept răspunde prin dilatarea cavității); restenozarea valvei pulmonare este un fenomen rar întâlnit (10%).

O categorie aparte o reprezintă *stenozele de ramuri ale arterei pulmonare* care, având peretele vascular cu structură musculară, se dilată la umflarea balonului, după care prezintă foarte frecvent fenomenul de *recoil*. Pentru a se evita aceste impedimente se utilizează stenturi (endoproteze vasculare) care previn revenirea elastică, precum și restenoza. Studiind evoluția pe termen lung a acestui tip de stenoze pulmonare s-a constatat că rata restenozei este mare.

Postvalvuloplastie pulmonară, urmărirea pacientului se realizează prin echocardiografie Doppler, pentru urmărirea evoluției gradientului. S-a constatat că dacă gradientul rezidual este numai la nivelul valvei, acesta se menține în timp aproape nemodificat, dar, dacă există și o reacție infundibulară asociată, se observă că gradientul scade în timp (săptămâni sau luni) prin reducerea componentei musculare dinamice care este reversibilă.

Valvuloplastia aortică percutanată reprezintă o nouă formulă terapeutică pentru stenoza valvulară aortică la copii și adolescenți, având în vedere că implantarea unei proteze la acest nivel va duce la schimbarea ei peste câțiva ani prin creșterea copilului.

Experiența a arătat că este necesară realizarea divulsiei valvulare numai la nivelul comisurilor, în caz contrar, prin ruperea uneia din cuspidale valvulare se va produce un grad important de insuficiență aortică, care va duce la decesul pacientului în primele ore postprocedură.

Prima valvuloplastie aortică percutanată cu balon a fost realizată la copii și adulți tineri, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu stenoză aortică congenitală, de către Lababidi și Walls, în 1984. Ulterior, această tehnică a fost extrapolată și la adulți cu stenoză aortică valvulară de etiologie reumatismală și cu calcificări valvulare importante de către Cribier, în 1986.

Stenoza valvulară aortică congenitală poate prezenta diverse variante anatomice a cuspidelor aortice: unicuspidă (o structură membranară cu un singur orificiu plasată pe inelul aortic), bicuspidă (o singură comisură orizontală care formează o cuspidă anterioară și alta posterioară), tricuspidă (comisurile sunt sudate una sau mai multe, rar se poate întâlni varianta de valve tricuspidă, dar cu foite valvu-

lare groase și imobile – valve displazice), cvadri-cuspide sau multicuspidate.

Sudarea uneia sau mai multor comisuri ale valvei aortice duce la crearea unui baraj fix în calea de ejeție a ventriculului stâng, care duce la copil la o hipertrofie marcată a pereților ventriculului stâng. Cu cât gradientul transvalvular aortic este mai mare, cu atât hipertrofia ventriculară este mai marcată, ceea ce va duce în timp la creșterea presiunii telediastolice, printr-o relaxare scăzută a pereților.

Cuantificarea severității unei stenoze aortice se face pe baza gradientului transvalvular: largă – cu gradient sub 30 mmHg, medie – între 30-70 mmHg, strânsă – între 70-130 mmHg.

Indicațiile valvuloplastiei aortice: valvuloplastia aortică percutanată este indicată în special pentru: stenoza valvulară, stenoza subvalvulară diafragmatică în cazuri particulare. Din experiența acumulată până acum nu este indicată valvuloplastia aortică în tipurile de stenoze supravulvulare și subvalvulare musculare dinamice (pinten fibromuscular).

Valvuloplastia aortică percutanată este recomandată la orice vârstă, dacă se îndeplinesc următoarele criterii:

- gradient transvalvular aortic peste 50 mmHg,
- semne electrocardiografice de HVS importantă,
- copilul să fie simptomatic cu fenomene de insuficiență ventriculară stângă.

Trebuie analizată foarte bine funcția ventriculului stâng înainte de procedură, deoarece o fracție de ejeție scăzută poate crea dificultăți mari postprocedural până la decesul pacientului. Bolile asociate stenozei aortice congenitale cu fracție de ejeție scăzută sunt: endomiocardiofibroza, asocierea de baraje succesive (stenoza aortică asociată cu coarctare de aortă) etc.

Tehnica valvuloplastiei aortice: inițial se realizează un cateterism de diagnostic, prin care se determină gradientul transvalvular aortic și funcția ventriculului stâng. Prin tehnica Seldinger se introduce o teacă pentru venă în vederea monitorizării presiunii în artera pulmonară și o teacă în artera femorală.

După ce mandrenul a intrat în ventriculul stâng pe el se surfilează și sonda Pig, prin care se vor măsura presiunea, gradientul transvalvular și se va putea efectua angiografia, în urma căreia se va stabili diametrul balonului de dilatare în funcție de diametrul inelului valvular aortic. Se va utiliza un mandren lung, care va fi introdus pe Pig până în ventri-

culul stâng și se va retrage sonda, mandrenul rămânând pe loc, pe care se va surfila apoi cateterul cu balon, care se va poziționa la nivelul valvei aortice prin intermediul markerilor de pe balon.

De menționat este că alegerea balonului se va face în conformitate cu diametrul inelului valvular, astfel încât raportul dintre ele să fie de 1,0-1,1.

După dilatare se face măsurarea presiunii sistolice din ventriculul stâng și a presiunii din aortă, putându-se determina gradientul rezidual postprocedural. Se va face de rutină o angiografie în aortă la nivelul valvei pentru a determina dacă postprocedural există insuficiență aortică și de ce grad.

Rezultatele imediate ale valvuloplastiei aortice sunt: scăderea gradientului transvalvular aortic, se îmbunătățește funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng, se ameliorează simptomatologia, se îmbunătățește calitatea vieții, realizează un moment hemodinamic mai bun, urmând ca după câțiva ani când s-a terminat perioada de creștere a copilului să se realizeze intervenția chirurgicală de protezare.

S-a demonstrat că valvuloplastia aortică percutanată cu balon are aceleași beneficii cu valvulotomia prin intervenție chirurgicală și, în plus, avantajul că nefiind deschis toracele se poate efectua în condiții mult mai bune intervenția chirurgicală pentru protezare aortică.

Rezultatele pe termen lung ale valvuloplastiei aortice la copii și adolescenți au fost favorabile, rata de restenoză fiind situată spre 20% după câțiva ani de evoluție, ceea ce este un element care permite o creștere a diametrului inelului valvei aortice, încât să permită la vârsta adultului tânăr protezarea valvulară în condiții hemodinamice favorabile.

Complicațiile imediate cel mai frecvent citate sunt: insuficiența aortică de diverse grade (care este dată de ruperea cuspidei și nu a comisurilor), tulburări de conducere cu apariția de blocuri de ramură tranzitorii, ruptura inelului aortic dacă se utilizează un balon supradimensionat, perforarea peretelui ventriculului stâng cu tamponadă cardiacă, rezolvabilă chirurgical, deces.

Aceste complicații apar în unele statistici cu o frecvență de aproximativ 5%, ceea ce ne îndreptățește să credem că pentru copii beneficiul valvuloplastiei cu balon este mare și asigură numeroase avantaje.

Valvuloplastia mitrală percutanată este un alt mijloc terapeutic eficient în cazul stenozei mitrale congenitale, chiar și la copiii de vârste mici.

Deși la adulți valvuloplastia mitrală este frecvent utilizată pentru tratamentul stenozei mitrale reumatismale, la copii este mai rar folosită, în principal datorită rarității stenozei mitrale congenitale. Stenoza mitrală congenitală și cordul triatriatum sunt două maladii care realizează un gradient de obicei important pe valva mitrală, cu repercusiuni asupra presiunii din artera pulmonară și instalarea hipertensiunii pulmonare majore.

La vârsta de câțiva ani acești copii au hipertensiune pulmonară majoră și nu mai pot beneficia de intervenție chirurgicală, de aceea este necesară o depistare cât mai precoce, încât să se poată institui tratamentul intervențional de corectare prin valvuloplastie mitrală, care asigură un flux normal prin valvă. Criteriile de selecționare a pacienților sunt următoarele:

- gradient transvalvular mitral peste 4 mmHg,
- hipertensiune pulmonară moderată sau majoră,
- valvă mitrală suplă, la care să existe comisuri sudate încă de la naștere.

Beneficiile valvuloplastiei mitrale:

- scăderea gradientului transmitral,
- scăderea gradului hipertensiunii pulmonare,
- posibilitatea dezvoltării normale a cavității ventriculului stâng, care altfel ar rămâne hipoplazic,
- dezvoltarea psihosomatică ulterioară normală.

Pot fi înregistrate următoarele complicații: insuficiența mitrală, care atunci când este de grad mare poate duce la creșterea hipertensiunii pulmonare până la edem pulmonar acut, perforarea ventriculului stâng cu tamponadă cardiacă, crearea unui defect septal interatrial mare cu șunt important stânga-dreapta.

Dilatarea cu balon a coarctației de aortă este un mijloc terapeutic eficient al acestei boli la copii. Prima dilatare cu balon a unei coarctații de aortă native (neoperată) a fost efectuată în 1982, demonstrând că este eficientă și are o rată mică a complicațiilor.

Tipuri anatomice de coarctație de aortă în funcție de localizare sunt: istmică (pre- sau postductală), toracică inferioară și abdominală.

După asocierea cu alte malformații, coarctația de aortă poate fi izolată (ca unică malformație) sau asociată cu stenoza aortică valvulară sau supravalvulară, stenoza mitrală, stenoza valvulară pulmonară, persistența de canal arterial, defectul septal ventricular etc.

După aspectul anatomic, coarctația de aortă poate fi clasificată în: diafragmatică, tubulară, segment hipoplazic, atrezie, seriată (etajată la mai multe nivele).

Indicațiile angioplastiei cu balon în coarctația de aortă sunt: coarctația istmică diafragmatică și segmentele hipoplazice scurte.

Angioplastia cu balon se poate realiza în aceeași măsură la coarctații native (neoperate), cât și post-operator, la câțiva ani, când a apărut restenoza. Este contraindicată dilatarea cu balon în următoarele cazuri: segmente hipoplazice lungi și anevrisme de aortă sub nivelul coarctației.

Se poate recurge la dilatare cu balon în orice coarctație istmică diafragmatică care are:

- gradient peste 40 mmHg,
- hipertensiune arterială secundară simptomatică,
- circulație colaterală importantă (este semnificativ hemodinamic).

Tehnica dilatării cu balon a coarctației de aortă: pe teaca femurală se introduce o sondă și mandren drept pentru a facilita traversarea stenozei. După traversare se măsoară presiunile deasupra și sub nivelul coarctației, pentru a se determina gradientul inițial și apoi se efectuează o angiografie cu substanță de contrast pentru determinarea diametrului balonului (fig. 9.37).

Alegerea corectă a diametrului balonului este foarte importantă și se face în raport de 1/1 față de diametrul aortei toracice inferioare la nivelul diafrag-

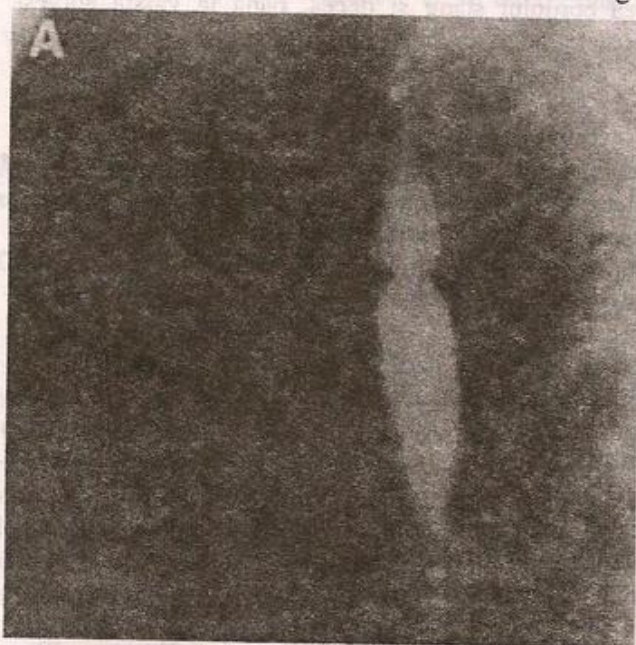


Fig. 9.37 - Coarctația de aortă, aspect angiografic. Balon de 15 mm diametru poziționat la nivelul istmului aortic, evidențiindu-se incizura la nivelul coarctației de aortă.

mului. Prin sonda de diagnostic se introduce un mandren lung, rigid, pe care se va introduce ulterior balonul-cateter corespunzător și se va poziționa la nivelul stenozei. În timpul umflării balonului se va observa o incizură pe balon care va dispărea odată cu umflarea completă a acestuia; în acest moment coarctația este desfăcută, dacă nu există fenomenul de recoil elastic. Se retrage balonul și se introduce sonda pentru a se măsura gradientul restant și a se efectua angiografia de control pentru a identifica eventualele complicații.

Am menționat că în unele situații particulare se poate realiza angioplastie cu balon și pentru segmentele hipoplazice scurte, dacă există protecție de stent (endoproteza vasculară).

Avantajele angioplastiei cu balon în coarctația de aortă sunt următoarele:

- scăderea sau dispariția gradientului la nivelul coarctației,
- scăderea valorilor tensionale cu revenirea la valori normale a presiunii arteriale sistemice,
- evitarea complicațiilor ulterioare datorate în principal HTA secundare.

Dilatarea cu balon poate fi efectuată la orice vârstă, de la câteva zile în cazurile în care se asociază insuficiența cardiacă, care duce în timp la cedarea cordului stâng și deces, până la vârsta adolescenței.

Complicațiile sunt citate ca fiind rare (3-4%) dacă este respectată tehnica corectă.

Complicațiile imediate pot fi: disecția peretelui aortei, care poate fi remediată prin implantarea unui stent la locul disecției, ruptura peretelui aortic, care poate duce la deces, anevrism de aortă, care se formează sub ochii practicianului, cu risc mare de rupere și care necesită o intervenție chirurgicală de urgență.

Complicațiile tardive sunt: anevrism dezvoltat în timp la locul dilatării, restenoza, care apare la câțiva ani de la angioplastie, în special când aceasta a fost făcută la vârste foarte mici (zile sau luni). Rata de restenoză este mică pentru coarctațiile diafragmatice și apare datorită utilizării unui balon subdimensionat față de diametrul aortei când copilul a crescut.

Aceste beneficii și rata scăzută a complicațiilor fac din angioplastia percutanată cu balon un mijloc terapeutic eficient în tratamentul coarctației de aortă la copil.

Septostomia cu balon este un mijloc terapeutic paliativ utilizat în transpoziția necorectată de mari vase cu sept interatrial intact sau restrictiv, în care nu se realizează un amestec de sânge suficient între cele două circulații, astfel încât aorta are o saturație periferică foarte scăzută.

Deși este o malformație în care mortalitatea este foarte crescută, septostomia poate constitui o alternativă de scurtă durată pentru prelungirea supraviețuirii sugarului. Crearea unei comunicări interatriale prin septostomie cu balon reprezintă o metodă terapeutică alternativă cu rol paliativ (fig. 9.38, 9.39), care precedă operația corectoare, switch arterial.



Fig. 9.38 - Transpoziție necorectată de mari vase, la un nou-născut de 5 zile, imagine angiografică. Ventriculografia dreaptă evidențiază originea aortei din ventriculul drept.



Fig. 9.39 - Transpoziție necorectată de mari vase, cazul din fig. 9.38, la care s-a practicat atrioseptostomie. Balon de septostomie de 8 mm diametru umflat la nivelul septului interatrial.

Sistemul de închidere a defectului septal interatrial este utilizat pentru închiderea defectelor septale interatriale tip *ostium secundum*, care nu asociază alte malformații cu șunturi intracardiacă sau drenaj venos pulmonar aberant.

Sistemul de ocludere a devenit o metodă nesângerândă alternativă chirurgiei cardiace, care este mai bine tolerată de către copii, având riscuri scăzute la implantare. Există diverse tipuri de *device-uri*, fiecare având avantaje și dezavantaje în utilizare, dar cel mai nou și cu caracteristici net superioare este sistemul de închidere Amplatzer, care constă în două umbrele de diametre diferite și o piesă intermediară, astfel încât după implantare nu rămâne șunt oximetric stânga-dreapta restant. Tratamentul postimplantare constă din administrare de aspirină timp de 3 luni, perioadă în care se realizează epitelizarea device-ului.

Sistemul de închidere a persistenței canalului arterial: canalul arterial permeabil poate fi tratat și prin metode intervenționale, care constau în implantarea unor sisteme (ocludere) la nivelul canalului arterial, care să producă cheag în interiorul lui și prin epitelizare să ocluzioneze complet canalul și să nu se mai evidențieze la acest nivel șunt oximetric.

Sistemele de ocludere ale canalului arterial pot fi împărțite în:

- spiralele Jakson detașabile, utilizate în special pentru canalele de diametre mici, care prezintă de obicei stenoza la intrarea în artera pulmonară;
- umbrele Bard, utilizate pentru canalele cu diametre mai mari.

Aceste sisteme nu sunt utile pentru canalele cu diametre mari, cu șunt important stânga-dreapta și hipertensiune pulmonară moderată sau majoră. Se subliniază că ele sunt introduse pe cale arterială (cateterism arterial).

Embolizarea de fistule arteriovenoase: fistulele arteriovenoase congenitale, precum și arterele bronșice care se comportă ca derivații arteriovenoase în cadrul tetralogiei Fallot pot fi ocluzionate temporar sau definitiv, fără intervenție chirurgicală utilizând următoarele tipuri de materiale:

- Gelaspon, care este utilizat pentru embolizările temporare, astfel încât în timpul intervenției chirurgicale ulterioare să nu sângereze abundent.

- Spiralele Gianturco, care sunt folosite în embolizările permanente pentru fistule arteriovenoase, teratoame, artere bronșice în tetralogia Fallot etc.

Cardiologia intervențională este un domeniu relativ nou care poate rezolva unele malformații congenitale încât să nu mai fie necesară intervenția chirurgicală, iar evoluția pe termen lung a demonstrat că rezultatele obținute sunt foarte promițătoare.

Bibliografie

- NEUSS M.B., LE T.P., GRABITZ R.G., HAGEL K.J., REDEL D.A.: Interventional ductal closure in low weight infants. *Cardiol. Young* 1996; 6(supl. 1): S6.
- QURESHI S.A., TYNAN M., ROSENTHAL E., BRZEZINSKA G.: Stent implantation in aortic coarctation. *Cardiol. Young* 1995; 5(supl. 1): S 22.
- SIDERIS E.B., LEUNG M., YEAN J.H., LOCHAN R., WORMS A.M., REY C.: Occlusion of large atrial septal defects with a centering buttoned device. *Am. Heart. J.* 1996; 131: 356-59.
- THANOPOULOS B.D., TSAUSIS G.S., LASKARI C., VERKIOU A.: Closure of atrial septal defects with the Amplatzer occluder device. *Kardiologija (Belgrade)* 1997; 18(supl. 1): 16.
- TYNAM M.: Techniques and results of catheter closure of patent arterial duct. *Kardiologija (Belgrade)* 1997; 18(supl. 1): 7.
- VEYRE P., BOZIO A., JACTEUR MONROZIER D., SASSOLAS F., RESCL D.: Comparison of angioplasty and surgery for postoperative coarctation of the aorta. *Cardiol. Young* 1996; 6(supl. 1): 2.
- WADA TAKASHI: Basic and advanced visual cardiology. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1991, p. 1-288.

Modalități evolutive precoce în cordul congenital operat la copil

Carmen Ciofu

Creșterea numărului de cazuri de copii cu cord congenital care sunt supuși intervenției chirurgicale operatorii, utilizându-se circulația extracorporală (CEC), impune informarea medicilor pediatri practicieni asupra unor posibile modalități evolutive postoperatorii. Aceste cunoștințe trebuie să treacă din domeniul circumscris al secției de reanimare și terapie intensivă postoperatorie în rândul tuturor celor care asistă sănătatea copilului.

Evaluarea postoperatorie ideală a copilului cu boală congenitală de cord presupune cunoașterea leziunii anatomice complete (date clinice, echografice și de cateterism), a consecințelor defectului ana-

tomic asupra funcției celorlalte organe și sisteme (funcția ventriculului stâng, valoarea presiunii arteriale pulmonare, oxigenarea, deficitul staturoponderal), regimul de anestezie și durata opririi circulației (majoritatea complicațiilor postoperatorii sunt în directă relație cu acest timp), detalii privind intervenția, potențiale defecte reziduale (sunt rezidual sau defecte anatomice cunoscute numai în momentul intervenției și rămase nerezolvate chirurgical etc.). Urmărirea postoperatorie necesită o echipă în care chirurgul cardiovascular, intensivistul, anestezistul și pediaterul conlucrează armonios.

Scăderea funcției ventriculului stâng constatată postoperator nu este în mod obligatoriu consecința CEC, ci ea poate fi anticipată preoperator, identificată și asistată. Părerea generală izvorâtă din experiența clinică pe loturi mari de copii este aceea că insuficiența cardiacă postoperatorie este mai frecvent cauzată de leziuni anatomice reziduale decât de efectul intervenției chirurgicale și al CEC (post-pump syndrome).

Toate organele și sistemele pot fi afectate de oprirea circulației și preluarea acestor sarcini de către „pompa”. Iată enumerarea neexhaustivă a acestor posibile complicații (tabelul 9.I).

TABELUL 9.I

COMPLICAȚII POSIBILE ALE CIRCULAȚIEI EXTRACORPORALE

1. Sistem nervos

- sechele neurologice
- convulsii (4-25%)

2. Aparat cardiovascular

- sindrom de debit cardiac scăzut (low out-put syndrome, post-pump syndrome)
- sindrom postpericardotomie
- tulburări tromboembolice
- tulburări de ritm:
 - aritmii atriale tranzitorii
 - aritmii jonctonale
 - disfuncția nodului sinusal

3. Aparat respirator

- paralizie de diafragm
- creșterea rezistenței pulmonare la flux
- stridor postextubație
- edem pulmonar acut
- epanșament pleural (după chirurgia reparatorie care presupune ventriculotomie dreaptă)

4. Aparat renal

- insuficiență renală acută (>180 minute by-pass)
- necroză tubulară renală

5. Aparat digestiv

- ulcer sângerând
- enterocolită ulceronecrotică (chirurgia neonatală)

6. Infecții

- febră neinfecțioasă (6 zile)
- sepsis postoperator
- endocardită bacteriană
- mediastinită

7. **Teste inflamatorii pozitive** (fără infecție concomitentă identificată) asociată sau nu cu epanșament pleuropericardic.

Riscul neurologic: afectarea sistemului nervos la un copil cu cord congenital operat poate fi fără relație cu intervenția chirurgicală, ci doar consecința unor anomalii anterioare (care necesită o inventariere complexă preoperatorie). Ele se pot datora unor complicații legate de boala congenitală însăși, cum ar fi embolia paradoxală, efectul cianozei cronice, abcesul cerebral etc. Se recunoaște însă și existența unor complicații neurologice legate direct de durata opririi circulației. Într-un studiu recent (1995) efectuat pe 161 sugari și copii operați cu CEC s-a constatat că disfuncțiile cognitive și neurologice atribuite intervenției chirurgicale nu se înregistrează decât dacă oprirea circulației a depășit 50 minute. Într-o altă statistică, care se referă numai la sugari (100 intervenții chirurgicale consecutive), incidența generală a convulsiilor a fost de 15% (excluzându-se infecțiile sistemului nervos sau anomaliiile metabolice). Tulburări motorii de tip hiperchinetice sau dischinezii orofaciale au fost înregistrate la 11% dintre sugari. Unii bolnavi au fost încadrați în tulburări coreiforme (11%). Hipotonia s-a semnalat la 68% dintre sugari la sfârșitul primei săptămâni după operație, în relație directă cu gradul de hipotermie. 7% dintre sugari au avut sindrom piramidal unilateral care nu a putut fi corelat cu nici unul din variabile. Echografia transfontanelară preoperatorie sau chiar CT cerebrală sunt absolut necesare pentru evaluarea anomaliilor sistemului nervos anterioare intervenției chirurgicale. Postoperator, cele mai frecvente modificări echografice includ creșterea volumului ventriculilor cerebrali, hemoragii focale sau zone de infarct cerebral. Sunt destul de puține studii care au evaluat prospectiv disfuncția neurologică la sugarul cu cord operat, după o corectă evaluare preoperatorie. Cea mai probabilă relație este cea legată de durata de peste 60 minute a hipotermiei. Se admit următoarele cauze care să explice simptomatologia neurocognitivă postoperatorie la sugar și copil: ischemie și hemoragii focale (cea mai comună patogenie), embolii cerebrale (în perioada de redistribuție a circulației de către pompa), vasoconstricție cerebrală (după hipoxie, hipotensiune și oprirea circu-

lației). Pentru sugarii cu boli congenitale cianogene sunt posibile leziuni ale ganglionilor bazali chiar postoperator, dar un studiu publicat în 1998 sugerează un prognostic funcțional rezervat pentru coreoatetiza postoperatorie, produsă de injuria hipoxic-ischemică, prin tulburări de distribuție ale fluxului sanguin cerebral.

Riscul de scădere a debitului cardiac (low cardiac output states, post-pump syndrome) este recunoscut ca modalitate de evoluție postoperatorie precoce. Acesta este atribuit preponderent leziunilor anatomice reziduale, necunoscute preoperator sau necorectate total intraoperator, și mai puțin ventriculotomiei propriu-zise, efectului ischemiei miocardice după clamparea aortei sau hipotermiei. Evaluarea scăderii funcției cardiace se face clinic prin monitorizarea tensiunii arteriale (tendința la scădere), a debitului urinar (tendința la scădere) și a ineficienței perfuziei tisulare (scăderea temperaturii membrilor, apariția acidozei metabolice). Aportul echocardiografiei pentru măsurarea performanței ventriculului stâng (FE¹), inclusiv contractilitatea, poate fi esențial. Se exclude de asemenea prezența epanșamentului pericardic, care poate fi sesizată foarte precoce. Se va ține seama de faptul că FE este dependentă de postsarcină, iar FS² de presarcină.

Una dintre cele mai tipice situații se referă la copilul operat pentru tetralogie Fallot, care suferă o ventriculotomie dreaptă pe un ventricul drept hipertrofiat și compliant și care postoperator primește un volum sanguin mare, amplificat de posibila insuficiență valvulară pulmonară. Unii cercetători recomandă să se păstreze în aceste cazuri foramen ovale persistent, prin care să fie posibil un șunt rezidual dreapta-stânga, care, deși poate întreține o cianoză reziduală, permite menținerea unui debit ventricular stâng apropiat de valori optime. În caz contrar, disfuncția ventriculului drept poate compromite umplerea ventriculului stâng cu scăderea debitului cardiac. Acest concept este aplicabil copilului de vârstă mare supus după momentul optim intervenției corectoare pentru tetralogie Fallot (situație relativ frecvent întâlnită în țara noastră). Imediat postoperator suportul farmacologic al disfuncției ventriculare îl reprezintă dopamina și dobutamina. Dopamina este indicată în cazurile cu debit cardiac scăzut, hipotensiune arterială medie și scăderea perfuziei renale. Dozele pe-

diatrice recomandate postoperator sunt 15 $\mu\text{g/kg/minut}$. Dobutamina, o amină simpaticomimetică sintetică, este un agonist β_1 -receptor, cu acțiune neglijabilă pe circulația periferică. Este recomandată în tratamentul disfuncției miocardice, fără hipotensiune arterială asociată. Acțiunea inotrop pozitivă se realizează fără scăderea activității cronotropice și fără potențial aritmogen. Pentru sugar și copil doza recomandată este de 2,5 $\mu\text{g/kg/minut}$, dar efectul tahicardizant îi limitează utilizarea la copilul operat.

Atenția intensiviştilor este îndreptată către inhibitorii de fosfodiesterază, de tip Milrinone, agent inotrop pozitiv neglicozidic și nonsimpatomimetic, care își exercită efectul prin creșterea cantității de cAMP în miocard, independent de receptori. Se notează și un efect vasodilatator asociat. Doza de încărcare este de 3-4,5 mg/kg sau o perfuzie continuă cu o doză de 5-15 $\mu\text{g/kg/minut}$. Efectul principal constă din creșterea indicelui cardiac (prin efect inotrop pozitiv). Este un medicament de a doua opțiune după dobutamină în tratamentul disfuncției ventriculului stâng survenite postoperator. Pentru perioada ulterioară, derivații de digoxină pot fi utilizați cu succes (lanoxin 0,01-0,02 mg/kg/zi). Medicul pediatru cardiolog nu va pierde din vedere riscul crescut de toxicitate al preparatelor digitale asupra miocardului supus recent traumei operatorii.

Dintre agenții farmacologici care reduc postsarcina, cea mai mare experiență din țara noastră s-a obținut cu captopril, 3 mg/kg/zi. Medicamentele β -blocante (propranolol), deși au un efect antihipertensiv remarcabil datorită efectului inotrop negativ, vor fi utilizate doar cu rezerve la copilul cu cord operat. Obişnuit se asociază digoxin + captopril ± furosemid în stările postoperatorii cu debit cardiac scăzut.

Tulburările de ritm postoperatorii pot fi minore (disfuncții ale sinusului atrial), dar uneori impun pacing temporar (evaluarea pentru această măsură terapeutică se face de obicei a 7-a - a 10-a zi). Blocul major de ramură dreaptă este o constantă a tuturor copiilor operați pe cord deschis. Uneori se remarcă pierderea sincroniei atrioventriculare și tahicardie joncțională ectopică, care poate fi greu tolerată hemodinamic și necesitatea unei cardioversii externe este citată pentru unele situații clinice particulare. Dacă nu există impact hemodinamic, cea mai bună atitudine este expectativă. Frecvent aceste tulburări de ritm au caracter autolimitat.

Sindromul postpericardotomie a fost descris după primele intervenții chirurgicale pentru stenoza mitrală (1952) și s-a crezut atunci că reprezintă reșeta reu-

¹ FE - fracție de ejecție.

² FS - fracție de scurtare.

matismului articular acut. Multiple teorii privind etiopatogenia sindromului sunt disputate în literatură, de la posibila infecție virală, chiar bacteriană, până la efectul delator al sângelui aflat la nivelul sacului pericardic. Teoria unei patogenii autoimune este acceptată de un număr mare de autori. Se aduce ca argument observația că sindromul postpericardotomie apare mai frecvent la copilul mare și adolescent și mult mai rar la sugar și copilul mic. Tabloul clinic este foarte variabil, de la asimptomatic (descoperire echocardiografică), la semne de tamponadă (fig. 9.40, 9.41). Febra și prezența reactanților de fază acută însoțesc inconstant epanșamentul pericardic. Modificările ECG sunt nespecifice. Majoritatea autorilor vorbesc de caracterul autolimitant al sindromului postpericardotomie, dar practica clinică aduce în discuție și necesitatea tratamentului (derivate de aspirină, antiinflamatorii nesteroidiene, prednison 2 mg/kg în prima săptămână, cu scăderea progresivă a dozei în următoarele 2-3 săptămâni). Tamponada cardiacă poate impune drenaj pericardic (10-20 cm³/kg) sau chiar pericardectomie. Sedarea copilului mic este obligatorie în timpul manevrei de drenaj.

În cadrul aceleiași entități, denumită generic sindrom postpericardotomie, epanșamentul pericardic poate fi asociat și cu epanșament pleural, uni- sau bilateral. Acesta se poate dezvolta cu sau fără epanșament pericardic concomitent (fig. 9.42, 9.43).



Fig. 9.40 - Sindrom postpericardotomie, aspect radiologic de epanșament pericardic postoperator. Băiat în vârstă de 12 ani cu defect septal atrial tip ostium secundum și stenoză pulmonară strânsă (gradient stenotic 169 mmHg), care, în urma corecției chirurgicale a malformației cardiace cu circulație extracorporală, dezvoltă epanșamentul pericardic asimptomatic.

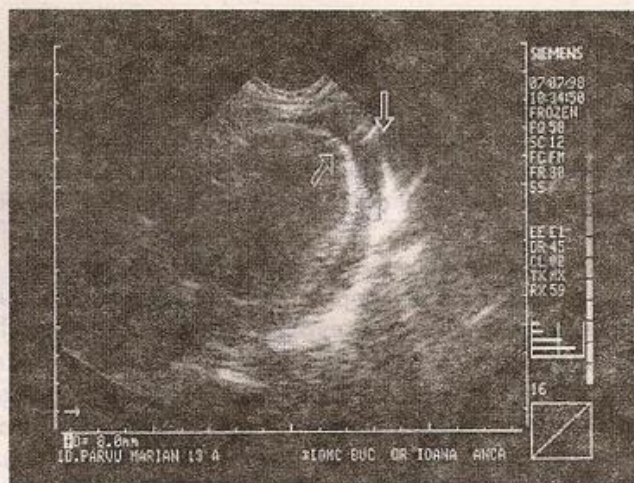


Fig. 9.41 - Sindrom postpericardotomie, cazul din fig. 9.40. Examenul echografic 2D confirmă prezența epanșamentului pericardic. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca.)

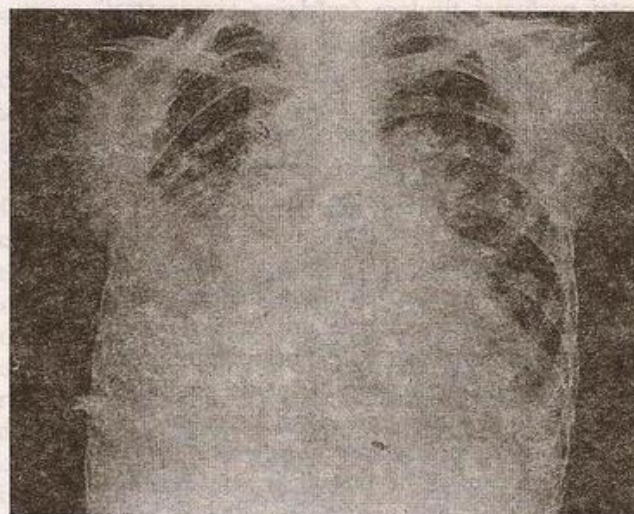


Fig. 9.42 - Sindrom postpericardotomie, aspect radiologic. Pentalogie Fallot operată la vârsta de 8 ani. Gradientul de presiune între ventriculul drept și artera pulmonară a fost de 90 mmHg (confirmat prin cateterism cardiac). În a 5-a zi postoperator apare epanșament pleural la nivelul hemitoracelui drept.

Autorul acestui articol a fost confruntat cu epanșament pleural de volum remarcabil și cu durata de peste 45 zile postoperator, care a necesitat drenaj repetat și corticoterapie. În experiența personală, epanșamentul pleural a fost întâlnit doar la copiii cu tetralogie/pentalogie Fallot, operați după vârsta de 4 ani.

Toate aparatele și sistemele pot suferi după actul chirurgical și CEC.

Insuficiența renală acută survine dacă timpul de by-pass a depășit 180 minute sau dacă debitul car-

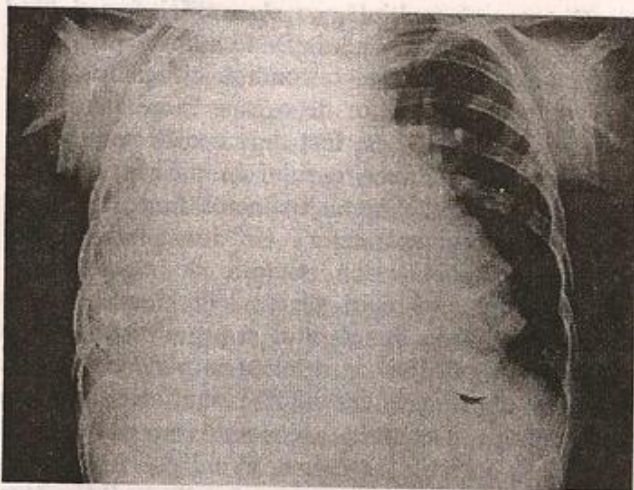


Fig. 9.43 – Sindrom postpericardotomie, cazul din fig. 9.42. Epanșamentul pleural a crescut remarcabil în volum, deplasând mediastinul; s-a practicat evacuarea epanșamentului pleural prin toracenteze repetate, a fost asociat tratament corticosteroid. Cantitatea de lichid s-a autolimitat după 45 zile, evoluția ulterioară a fost foarte bună.

diac a scăzut îngrijorător. Existența unei disfuncții renale preoperatorii crește riscul acestei potențiale complicații. Gravitatea sindromului impune chiar recurgerea la metode de dializă extrarenală (ureea >100 mg/dl, tulburări electrolitice amenințătoare de viață, cum ar fi hiperkaliemia sau acidoza metabolică intratabilă)

Enterocolita ulceronecrotică (EUN) se semnalează în chirurgia cardiacă a nou-născutului, tubul digestiv al acestuia fiind în mod particular foarte sensibil la stresul realizat de hipoperfuzie și hipoxie.

Infecția este o eventualitate ce nu va fi subestimată în urmărirea postoperatorie a copilului cu cord congenital operat. Se acceptă o febră neinfecțioasă în primele 6 zile postoperator, dar cea mai temută eventualitate este endocardita bacteriană. De obicei copiii sunt supuși unei duble intervenții invazive - cateterism cardiac, urmat la interval relativ scurt (2-4 săptămâni) de intervenția chirurgicală cu CEC. Ambele proceduri sunt considerate factori de risc pentru endocardita bacteriană, astfel că tratamentul antibiotic postoperator se impune pentru profilaxia acesteia (amoxicilină + acid clavulanic, cefalosporine de generațiile II-III, timp de 5-10 zile). Medicul pediatru va fi alert la existența febrei, dar și a reactanților de fază acută pozitivă, chiar dacă vizualizarea echocardiografică a vegetației sau hemoculturile pozitive (criterii majore de diagnostic Saiman) nu

permit încadrarea cazului în diagnosticul de endocardită. În condițiile particulare ale țării noastre, în care infecția nozocomială este greu de evitat, tratamentul antibiotic postoperator devine necesar în toate cazurile.

Reactanții de fază acută pozitivă sunt frecvent identificați în evoluția postoperatorie precoce a copilului cu cord congenital operat. Ei nu se asociază totdeauna sindromului postpericardotomie (cu care coexistă uneori) și nici nu însoțesc stări infecțioase (bacteriene) demonstrabile. Ca și celelalte „evenimente” survenite postoperator precoce, au caracter autolimitant, fiind martorii eliberării citokinelor inflamatorii în perioada de reperfuzie a miocardului (după CEC).

Supravegherea pediatrică activă a copilului cu boală congenitală de cord operată este obligatorie. Familia și medicul vor avea satisfacția să remarce o îmbunătățire remarcabilă a stării de nutriție, progrese psihomotorii rapide și o foarte bună adaptare funcțională, mai ales în cazurile operate în timp util. Alertă specială necesită tulburările de ritm cu debut tardiv survenite la foștii operați pentru tetralogie Fallot. Numărul copiilor operați cu CEC este în continuă creștere. Se vor adăuga în timp și copiii supuși transplantului de cord și medicul pediatru trebuie să fie pregătit să poată asista cu profesionalism această nouă categorie de pacienți.

Bibliografie

- CIOFU C., IAGĂRU N., ANCA I., PĂTRUȚ M., BUTUȘINĂ:
Evaluation of postoperative short-term outcomes in infants and children with congenital heart disease. *Turk. Pediatr.* 1998; 40(suppl. 46).
- CIOFU C., IAGĂRU N., ANCA I.: Modalități evolutive precoce în cordul congenital operat la copil. *Rev. Rom. Cardiol.* 1998; 8(2): 111.
- CIOFU C.: Evoluția postoperatorie în malformații congenitale de cord la copil. *Med. modernă (București)* 1998; 5(4): 175-177.
- EMMANOULIDES G.C., ALLEN H.D., RIEMENSCHNEIDER T.A., GUTGESELL H.P. (eds.): *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, including the Fetus and Young Adult*. Vol. I. Williams and Wilkins, 1995, p. 398-438, 480-494, 554-567.
- HANEDA K., ITOH T., TOGOT, OHIUTI M., MOHRI H.: Effects of cardiac surgery on intellectual function in infants and children. *Cardiovasc. Surg.* 1996; 4(3): 303-307.

cord, ceea ce limitează supraviețuirea acestora. Microscopic se constată proliferarea întimei cu menținerea intactă a limitantei elastice interne. Leziunea diferă de ateroscleroza „naturală”.

Terapia imunosupresivă prelungită crește morbiditatea prin infecții cu germeni oportuniști (foarte frecvent, infecția cu virus citomegalic-BIC) sau boli limfoproliferative.

Toți sugarii cu transplant de cord au un ritm de creștere încetinit față de standardele pentru vârstă, dar la vârsta școlară au performanțe neuropsihomotorii care le permit o bună adaptare. Rezultatele imediate sunt încurajatoare, supraviețuirea variind între 70-84%. Unii autori apreciază că bolnavii dispun de o bună calitate a vieții, alții consideră că supravegherea medicală activă și minuțioasă pe care o presupune perioada postoperatorie, ca și tratamentul imunosupresiv continuu influențează nefavorabil confortul familiei și al copilului. Atât timp cât nu există un marker biochimic pentru rejețul de greafă, supravegherea activă presupune repetate cateterisme și biopsii endomiocardice (la interval de 6 luni), care pot deveni traumatizante (fizic și psihic).

Cordul transplantat trebuie să crească odată cu noua gazdă și să se adapteze funcțional efortului de creștere a acesteia.

Transplantul de cord la copil și adolescent.

Orice pacient cu cardiomiopatie dilatativă, care se deteriorează funcțional iremediabil în ciuda tratamentului corect aplicat, este candidat pentru transplant de cord. Deteriorarea funcțională miocardică a fost codificată astfel: scăderea fracției de ejeție cu 10% sau mai mult pe lună, creșterea presiunii atriale drepte (medii) la ≥ 5 mmHg, creșterea presiunii atriale medii în artera pulmonară, „căderea” indexului cardiac $\geq 30\%$; internări repetate în spital impuse de persistența simptomelor sau tulburări de ritm (mai mult de 3 internări cu 3 luni înainte de a fi inclus pe lista de așteptare pentru transplant).

Această grupă de vârstă beneficiază și de retransplantul de cord efectuat pentru apariția bolii coronariene posttransplant.

Principiile de urmărire posttransplant sunt aceleași ca pentru vârstele mici, cu sublinierea că la această categorie de vârstă rejețul de greafă se înregistrează mai frecvent. Pentru copilul mare s-a remarcat că, în afara rejețului de greafă (0,82 - episoade/pacient/lună, sau 18% la 1 an, 27% la 2 ani și 44% la 3 ani după operație), mortalitatea postoperatorie este influențată

de arterioscleroză (demonstrată prin angiograme coronariene succesive), hipertensiunea arterială, convulsii și moarte subită.

Fiziologia cordului transplantat. Impactul ischemiei, cardioplegiei și denervării este resimțit de cordul transplantat. Imediat după intervenție se remarcă disfuncție diastolică, mai ales la ventriculul drept. Datorită absenței inervației vagale, cordul transplantat este mai tahicardic în repaus iar în caz de ischemie nu manifestă durere precordială. ECG evidențiază bloc de ramură dreaptă iar posibila disfuncție a nodului sinusal impune pacing. Adaptarea la efort se face mai lent și mai puțin adecvat, la aceasta contribuind mai mulți factori.

Bibliografie

- BOUCEK M. M., KANAKRIYEH M. S., MATHIS C. M.: Cardiac transplantation in infancy - Donors and recipients. *J. Pediatr.* 1990; 116: 171.
- FRICKER F. J., ARMITAGE J. M.: Heart and heart-lung transplantation in children and adolescents. In G. Emmanouilides (eds.): *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p. 495-521.
- WAGENSTEIN F., BRISTOW M. R., SWEDBERG K., CAMERINI F.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-46.
- ZALES V. R., STAPLETON P. L.: Neonatal and infant heart transplantation. *Pediatr. Clin. North Am.* 1993; 40(5):1023-1046.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ

Alexandru Grigore Dimitriu

Definiție: hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) reprezintă o creștere semnificativă a presiunii arteriale pulmonare (PAP), dar mai ales a valorii sale medii; ea nu reprezintă o afecțiune în sine, ci este o manifestare clinică și consecința unor alterări în grade și de reversibilitate variabilă a structurilor patului vascular pulmonar, însoțite de o creștere a rezistenței în circulația pulmonară (RVP) care realizează un baraj în fața fluxului pulmonar. HTAP poate apărea la orice vârstă, începând de la nou-născut, sugar, copil de vârstă mică și, mai târziu, la adolescent și adult. *Valorile normale ale PAP:* sistolică

lică până la 22 mmHg; diastolică până la 9 mmHg; presiunea medie: 12-15 mmHg (maximum 20 mmHg). Efortul fizic produce o creștere tranzitorie, ușoară sau moderată a PAP. HTAP este acceptată la valori ale PAP sistolice ≥ 30 mmHg, a presiunii diastolice ≥ 15 mmHg sau a presiunii medii ≥ 25 mmHg în repaus și peste 30 mmHg în efortul fizic.

Etiologie:

I. HTAP secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu un debit arterial pulmonar crescut prin șunt stânga-dreapta sau prin obstrucție a întoarcerii venoase pulmonare.

II. HTAP datorată hipoxemiei, în general secundară unei afecțiuni respiratorii cronice.

III. HTAP datorată afectării izolate a patului vascular pulmonar, cel mai frecvent primitivă.

Hipertensiunea arterială pulmonară secundară cardiopatiilor congenitale

Toate cardiopatiile congenitale cu șunt stânga-dreapta pot conduce la HTAP; când aceasta are valori importante realizează sindromul Eisenmenger (1897), care după Wood reprezintă o HTAP de nivel sistemic, datorită unei RVP superioare la 800 dyne.s/cm⁵ și care inversează sau realizează un șunt bidirecțional, în principal la nivelul DSV. Evoluția naturală a HTAP diferă în funcție de tipul de cardiopatie: în DSV izolat, riscul de apariție este redus și doar în defectele mari (50%) boala vasculară pulmonară se dezvoltă lent. Sindromul Down, deseori asociat, crește riscul de HTAP precoce prin agresiunea hipoxică (factor agravant suplimentar), intervenția chirurgicală reparatorie fiind necesară înainte de vârsta de 1-2 ani; în canalul atrioventricular, mai ales forma completă, HTAP, chiar severă, apare din primul an, reducând șansele unei intervenții reparatorii după această vârstă; în DSA ostium secundum, mai ales de dimensiuni mici, apariția HTAP este tardivă (6%), crescând la 9% din cazuri în defectele mari. În DSA predominanța feminină este de 4 ori mai mare; în trunchiul arterial comun HTAP survine precoce și la valori mari; în persistența canalului arterial (PCA), cu dimensiuni peste 5 mm, riscul de HTAP este crescut dacă nu a fost închis precoce; în transpoziția de vase mari asociată cu DSV, apariția HTAP este precoce și severă, 75% din cazuri fiind deja inoperabile sub vârsta de 1 an. Asocierii unei stenoze valvulare pulmonare împiedică apariția HTAP protejând circulația pulmonară.

Când HTAP apare în DSA sau PCA de dimensiuni mici, ar putea exista o asociere a unui defect primar al vascularizației pulmonare ca în HTAP primitivă; unele valvulopatii reumatismale: stenoza mitrală, mai ales, pot realiza HTAP frecvent chiar de la vârste mai mici, asociind anomalii vasculare pulmonare importante. Este deci recomandat cateterism intervențional sau intervenție chirurgicală reparatorie precoce pentru suprimarea obstrucției mitrale.

Anatomie patologică: modificările în arteriolele pulmonare mici sunt neuniforme, în diferitele stadii ale bolii și sedii ale patului vascular, mergând de la ușoară fibroză intimală și hipertrofie a mediei în unele porțiuni, care pot răspunde la vasodilatatoare, până la fibroză intimală concentrică avansată, care nu răspunde la acestea; în alte zone vasele pot avea numai o hipertrofie a mediei reversibilă la vasodilatatoare¹.

Fiziopatologie: în cardiopatiile congenitale cu șunturi stânga-dreapta importante prin comunicări largi, presiunea din circulația sistemică se transmite și în circulația pulmonară, iar hipertrofia mediei poate persista și chiar poate să se extindă la arteriolele periferice nonmusculare. Șunturile cu viteză crescută a sângelui și hiperpresiunea din circulația pulmonară constituie un stres important pentru endoteliul vascular pulmonar, cu apariția unor leziuni structurale și funcționale. Relația endoteliu lezat-plachete circulante-media hipertrofiată va conduce inițial la o proliferare celulară a intimei și apoi la fibrozare. În plus, leziunile de arterită acută de la nivelul vaselor musculare supranumerare pot favoriza ocluzia acestora prin îngroșarea pereților și trombi plachetari. Tardiv apar leziuni plexiforme specifice stadiilor avansate de boală vasculară pulmonară. În acest stadiu testele cu substanțe vasodilatatoare sunt negative. Boala vasculară pulmonară avansată este rareori prezentă înainte de 2 ani în DSV, dar se întâlnește chiar sub 1 an la cei cu trunchi arterial și transpoziție de mari vase însoțită de DSV.

RVP crescută poate antrena suferința cordului drept, iar când HTAP depășește valorile presiunii arteriale sistemice și se produce inversarea șuntului,

¹ Severitatea leziunilor bolii vasculare pulmonare (după Heath și Edwards): gr. 1: hipertrofia mediei; gr. 2: hipertrofia mediei cu proliferare celulară a intimei; gr. 3: ocluzie vasculară fibroasă progresivă; gr. 4: dilatația arterială progresivă generalizată cu formarea de „leziuni de dilatație” complexe; gr. 5: dilatație cronică + leziuni de dilatație generalizată + hemosideroză pulmonară; gr. 6: necroză fibrinoidă a mediei.

care devine dreapta-stânga, se notează apariția cianozelor permanente. Când RVP este sub 50% din cea sistemică, dezvoltarea bolii vasculare pulmonare avansate constituie o excepție.

Clinică: aspectele clinice depind de tipul de cardiopatie și valorile RVP. Când RVP scade postnatal apar rapid congestia pulmonară și insuficiența cardiacă, impunând intervenția chirurgicală chiar în primele 6 luni de viață. Când RVP rămâne ridicată copilul poate fi asimptomatic mult timp sau să prezinte:

- ușoară oboseală la efort;
- scurtarea respirației în timpul efortului.

Dispneea de efort se accentuează cu vârsta, uneori lipsind până spre adolescență și fiind mai pronunțată în DSV.

Intoleranța la efort în DSA se amplifică tot cu vârsta și cu severitatea șuntului.

Cianoza, periferică sau centrală, apare în general mai târziu, inițial intermitent și după efort, apoi devine permanentă, paralelă cu valorile policitemiei.

Durerile toracice (15-40% din cazuri) pot avea aspect anginos sau pleuretic (în infarctul pulmonar).

Sincopele de efort survin la 10-40% din cazuri.

Hemoptiziile pot fi prezente la 10-30% din cazuri mai ales în DSV (prin infarcte pulmonare favorizate de policitemie sau rupturi ale unor dilatații anevrismale ale arteriolelor pulmonare).

Semnele fizice caracteristice HTAP depind de gradul și extensia leziunilor vasculare și vârsta pacienților; cei de vârstă mică pot avea date fizice normale, cu excepția creșterii impulsului ventricular drept și un zgomot II mult întărit și chiar palpabil.

Cianoza și degetele hipocratice apar mai târziu, cu un aspect particular în PCA: absența degetelor hipocratice la mâna dreaptă, cianoză și degete hipocratice puțin manifeste la mâna stângă și deosebit de pronunțate la picioare.

Pulsul periferic are în general un volum mic.

Presiunea venoasă jugulară de obicei nu este crescută, dar apar pe jugulogramă o undă A proeminentă (20% din cazuri) și o undă V largă prin regurgitație tricuspidiană (5-20%), mai ales la cei cu CAV.

Auscultație: zgomotul II la pulmonară este intens și poate fi palpat la 2/3 din cazuri; există adesea un galop atrial la cei cu DSA. Clicul de ejecție pulmonar este decelat la majoritatea pacienților și adesea este audibil un scurt suflu pulmonar de ejecție de frecvență medie. Poate apărea un suflu diastolic descrescendo de regurgitare pulmonară (1/3-2/3

din cazuri). Zgomotul II este unic la 1/2 din pacienții cu DSV, în 5-20% la cei cu PCA sau DSA. Dedublarea zgomotului II este rară în DSV, dar este obișnuită la PCA și DSA. Un suflu de înaltă frecvență de regurgitare tricuspidiană poate fi auzit în porțiunea inferioară a marginii stângi a sternului la 2/3 din cei cu CAV și 50% din pacienții cu DSA și PCA. Deseori suflul sistolic de DSV devine mai scurt.

Explorări paraclinice: ECG: HVD importantă la aproximativ la 50% din pacienți (80-90% în DSV), hipertrofie biventriculară la 1/3 din pacienți. Amplitudinea undei P poate fi normală, dar adesea este crescută peste 2,5 mm și este mai largă mai ales la cei cu DSA.

Examen radiologic: la pacienții asimptomatici deseori cordul este de mărime normală, dar de obicei este prezentă o proeminență a trunchiului arterial pulmonar (AP). Cardiomegalia este prezentă adesea în DSV și în CAV, iar mărimea cordului este normală la 1/2 din pacienții cu PCA și 2/3 din cei cu DSA. Arterele pulmonare proximale sunt de obicei proeminente mai ales în DSV. Circulația vasculară pulmonară periferică arată vase de calibru mic la 1/2-2/3 din pacienți, dar la 20% din cazuri circulația vasculară pulmonară poate să fie crescută; pe măsura avansării leziunilor de boală vasculară pulmonară, circulația pulmonară periferică are tendința să scadă (fig. 9.44).

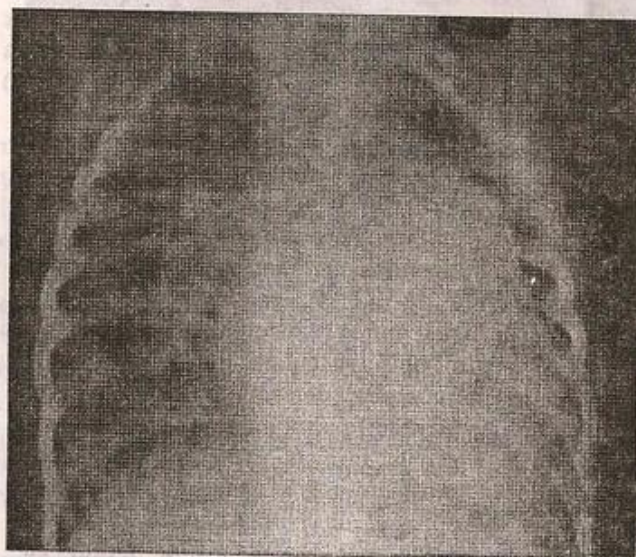


Fig. 9.44 - Hipertensiune arterială pulmonară severă, aspect radiologic. Defect septal ventricular larg (10 mm) cu debit pulmonar important la un copil în vârstă de 1 an.

Echocardiografia:

a) mod M: aspecte particulare ale valvei pulmonare posterioare; mișcare paradoxală a septului interventricular și dilatarea VD;

b) echo 2D cu Doppler: dilatația VD și atrului drept; dilatația trunchiului AP și/sau AP drepte; creșterea presiunii din VD în absența unei stenoze pulmonare (calculat prin gradientul de presiune între VD și atrul drept al refluării tricuspidiene și/sau prin gradientul între VS și VD în cazul DSV); creșterea presiunii diastolice în AP cu evidențierea regurgitării pulmonare și determinarea gradientului între AP și VD; fluxul Doppler în AP: scurtarea timpului de accelerație a fluxului cu perioada de preejecție a VD/timpul de ejecție a VD < 0,34 și scăderea fluxului pulmonar în porțiunea medie a sistolei (fig. 9.45, 9.46).

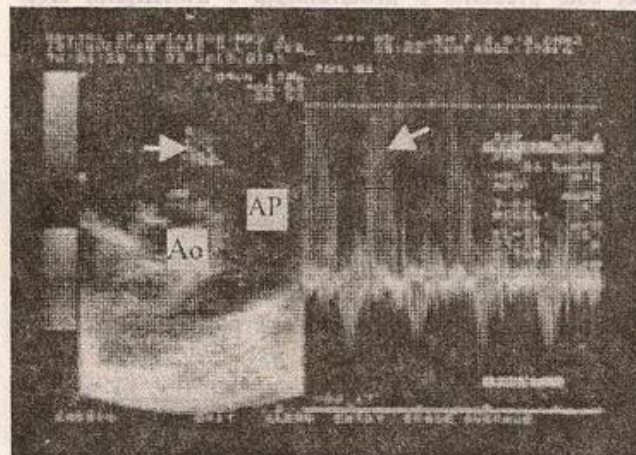


Fig. 9.45 - Hipertensiune pulmonară, ecografie Doppler pulsatil în secțiune parasternal stâng transaortic. Refluare pulmonară diastolică cu viteză crescută; gradient arteră pulmonară - ventricul drept = 61 mmHg.

Cateterismul cardiac permite studiul morfologic al defectului congenital cardiac, evidențierea unor cauze reversibile de HTAP; calcularea RVP (corelație foarte bună între rezistența vasculară pulmonară și gradul bolii vasculare pulmonare găsite pe biopsiile pulmonare); determinarea gradului și extensiei bolii vasculare pulmonare. Scăderea RVP spre valorile normale prin O_2 sau vasodilatatoare (izoproterenol, prostaciclina, tolazolin, adenzin, acetilcolină, nitroprusiat de Na) probează predominanța hipertrofiei în AP musculare și faptul că HTAP poate fi reversibilă după repararea defectului.

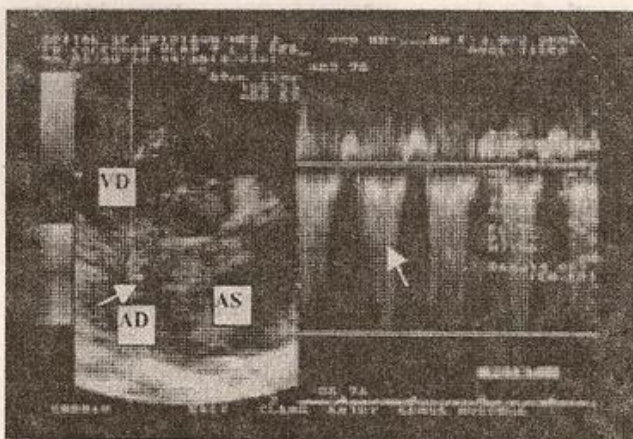


Fig. 9.46 - Hipertensiune arterială pulmonară, ecografie Doppler continuu secțiune apical 4 cavități. Refluare tricuspidiană sistolică cu viteză crescută; gradient ventricul drept - atriu drept = 58 mmHg.

Date de laborator: creșterea valorilor hemoglobinei și mai ales poliglobulia, clinic manifestată prin cianoză, care crește cu vârsta și este invers proporțională cu scăderea saturației arteriale în O_2 , sunt caracteristice; la pacienții cu deficiență de fier, cianoza poate să fie mai redusă decât indică oximetria. În policitemia hipocromă microcitară vâscozitatea sanguină este mai mare decât la cei fără deficiență de fier, fapt ce impune terapia marțială la acești pacienți.

Evoluție: pacienții cu sindrom Eisenmenger pot avea cianoză, dispnee, intoleranță de efort (chiar din perioada de sugar), dar de obicei rămân stabili mulți ani, până la apariția manifestărilor mai severe din adolescență sau doar în decadele a 2-a și a 3-a. Speranța de viață a copiilor cu sindrom Eisenmenger nou diagnosticați nu depășește 20-50 ani, cu tot tratamentul corect al policitemiei, insuficienței cardiace sau al aritmiilor, moartea subită putând surveni la 15% din cazuri (în general prin aritmii severe). Decesul postoperator poate surveni la circa 25% din cazuri, iar prin endocardită bacteriană și abces cerebral se mai pierd 5% din cazuri.

Tratament: pacienții tineri cu sindrom Eisenmenger pot să nu necesite un tratament specific cât sunt asimptomatici sau prezintă doar dispnee la eforturi medii.

Apariția insuficienței cardiace necesită digoxin pe termen lung și diuretice. Diureticele vor fi utilizate cu prudență și doar pe perioade limitate din

cauza riscului de deshidratare, creșterii vâscozității sanguine, cât și a valorilor acidului uric. Tratamentul anticoagulant poate fi recomandat la cei cu infarcte pulmonare recurente și hemoptizii, situație rară la copil.

Creșterea exponențială a vâscozității sanguine prin accentuarea policitemiei conduce la scăderea debitului pulmonar și sistemic și impune menținerea hemoglobinei în jur de 20% și a hematocritului la 58-60%. Când policitemia devine simptomatică – accentuarea oboselii, scurtarea respirației, cefalee, hemoptizii – se recomandă flebotomie (supraveghere strictă ulterioară de 4-8 ore), pentru scăderea valorii hematocritului. Pierderea de volum sanguin prin flebotomie trebuie înlocuită cu cantități egale de lichide izotone, de obicei albumină 5%, soluție Ringer lactat sau plasmă. Flebotomiile repetate pot conduce la deficiență în fier.

Vasodilatatoarele nu sunt în general recomandate în sindromul Eisenmenger, mai ales în formele mai avansate, când există leziuni ale întimei ireversibile la vasodilatatoare, deoarece scăderea rezistenței vasculare sistemice poate amplifica șuntul dreapta-stânga și deci cianoza. Prostaciclina i.v. pe durate lungi de timp sau nifedipina p.o. pot fi utile la cei cu efecte favorabile ale vasodilatatoarelor asupra RVP, evidențiate prin cateterism.

Hipertensiunea arterială pulmonară secundară hipoxiei

Vasomotricitatea arterială pulmonară este influențată în principal de PO_2 alveolar și de pH, acidoza provocând vasoconstricție arteriolară. HTAP poate complica hipoxia acută și mai ales hipoxia cronică. În hipoxia acută, ca în pneumopatiile acute sau la subiecții transportați câteva ore la altitudine, HTAP este în general puțin severă, curabilă și în întregime reversibilă. În hipoxia cronică HTAP este precoce și durabilă.

Modificările structurale care apar sunt: în principal extensia musculaturii la micile artere normal amusculare, ulterior hipertrofia VD, hipertrofia mediei arterelor musculare, reducerea numărului de arteriole pulmonare, îngroșarea adventiceii trunchiului arterei pulmonare.

Etiologie:

- 1) sejur la altitudine;
- 2) maladie obstructivă bronșică: astm, bronșită cronică, bronșiectazii, fibroză chistică (frecvent);

3) pneumopatii cu bloc alveolocapilar: fibroza pulmonară din sindromul Hamman-Rich, sarcoidoza, hemosideroza pulmonară idiopatică, sindromul Mikity-Wilson, plămânul radioterapic, histiocitoze, plămânul ventilaților, pneumopatii imunoalergice, colagenoze;

4) leziuni pulmonare acute severe: sindrom de detresă respiratorie de tip adult, pneumonii severe difuze;

5) alterarea structurală sau funcțională a cutiei toracice: cifoscolioze, rar la copil, dar asocierea cu cardiopatii cu șunt stânga-dreapta favorizează apariția HTAP; osteocondrodysplazii; boli neuromusculare: boala Werdnig-Hoffmann, miastenia gravis, poliomiilita, miopatii etc. Suprainfecțiile pulmonare agravează situația;

6) obstrucția căilor aeriene superioare: caracteristice sunt hipertrofia amigdalelor și a vegetațiilor adenoidale, dar și atrezia choanală, glosotoza, macroglosia, sindromul Pierre-Robin, traheomalacia, stenoza traheală congenitală.

Clinică: tuse uscată, dispnee de efort, dureri toracice atipice, cianoză moderată accentuată la efort, hipocratism digital.

Spre deosebire de afecțiunile pulmonare, aici hipoventilația alveolară este globală și, deci, hipoxemia, hipercapnia și acidoza severă apar precoce. Pe lângă semnele bolii cauzale: stridorul și dificultățile respiratorii permanente, care se accentuează în clinostatism, pot atrage atenția semne datorate hipoxiei și/sau hipercapniei: somnolența, insomnia și anxietatea nocturnă, transpirațiile profuze și HTA (semne de hipercapnie).

Insuficiența cardiacă dreaptă apare tardiv. Semnele sunt amplificate de clinostatism și suprainfecțiile respiratorii, care agravează obstrucția și pot fi la originea puseelor asociate chiar cu edem pulmonar.

Explorări paraclinice: radiografia toracică: imagini reticulare sau reticulonodulare difuze. Probe funcționale respiratorii: disfuncție de tip restrictiv. Echo poate depista HTAP și dilatația VD. Hipoxemia poate apărea mai tardiv. Uneori pentru diagnostic poate fi necesară biopsia pulmonară. În unele colagenoze și histiocitoze, situația se poate ameliora prin corticoterapie precoce sau imunosupresive;

ECG: HVD±HAD, unde P pulmonare. Cardiomegalia este inconstantă, apare în formele severe. Echo decelează HTAP ce este confirmată prin cateterism.

Tratamentul vizează în principal rezolvarea medicală și/sau chirurgicală, cât mai precoce a afecțiunii declanșatoare. Efecte favorabile au fost obținute și prin utilizarea pe termen lung a nifedipinei sau a inhibitorilor enzimei de conversie (captopril) sau a urapidilului (antagonist α_1 -adrenoceptor, fără efecte asupra hiperreactivității bronșice).

Hipertensiunea arterială pulmonară prin afectare izolată a patului vascular pulmonar

Este datorată unei obstrucții vasculare pulmonare independente de hipoxie sau de șunturile stângadreapta. Aici sunt incluse:

A. *Cordul pulmonar embolic*, rar la copil, uneori recurent, cu prognostic rezervat.

B. *HTAP de cauză cunoscută*, cu manifestări similare cu acelea din forma primitivă:

- unele ciroze cu hipertensiune portală (0,25% dintre hipertensiunile portale) cu leziuni pulmonare severe, chiar plexiforme, hipertrofia mediei arteriole, hiperplazia ocluzivă a intimei. Mecanismul de producere este încă neprecizat (mecanism umoral, hemodinamic, anastomoze anormale între arterele hepatice și pulmonare);

- consum al unor vegetale: *Crotalaria spectabilis*; sindromul uleiului toxic; utilizarea unor anorexigene (Aminorex).

C. *HTAP primitivă*: are o incidență relativ redusă, predominând la adolescent și adultul tânăr și foarte rar sub vârsta de 6 luni. Se notează predominanța feminină 2/1-4/1 la vârstele mari și incidență egală la cele mici.

Există și cazuri familiale, transmisia fiind autotomal dominantă cu penetranță variabilă.

Aspectul histologic de arteriopatie pulmonară obstructivă în stadiul plexiform este deosebit de sever.

Patogenia este, încă, controversată, intrucându-se hiperreactivitatea importantă a patului vascular pulmonar ce induce vasoconstricția, intervenția unui factor plachetar care ar stimula proliferarea musculaturii netede arteriole, cât și un exces de producție de tromboxan A_2 .

Clinică: debutul HTAP precedă uneori cu mai mulți ani primele semne clinice, adesea inițial nespecifice, intervalul între primele semne și diagnostic putând fi de 2 ± 5 ani.

Principalele manifestări clinice: dificultăți în alimentație și tahipnee în repaus; dispnee (75-98%) și palpații de efort; sincope (1/3 din cazuri), uneori semn inițial util pentru diagnostic; dureri toracice, retrosternale, cu caracter anginos (1/2-2/3 din cazuri), uneori asociate cu anxietate și paloare; cianoză redusă asociată cu degete hipocratice, prezența semnelor Harzer; tuse (compresia bronhiilor de către arterele pulmonare dilatate); rare hemoptizii; semne de debit cardiac scăzut, puls mic, paloare și cianoză periferică, rar centrală; presiune venoasă jugulară crescută, hepatomegalie și edeme doar în cazul insuficienței cordului drept.

Examenul obiectiv: accentuarea zgomotelor I și II, zgomotul II palpabil și clic de ejecție în focarul pulmonarei; apariția zgomotului III +/- IV la nivelul VD; aritmii cardiace; suflu diastolic de insuficiență pulmonară și/sau suflu sistolic de insuficiență tricupidiană.

Explorări paraclinice: ECG: HVD și HAD, deviația axei QRS la dreapta, bloc incomplet de ram drept în V1-V2.

Examen radiologic: cordul este în general de dimensiuni normale cu proeminența și pulsilitatea marcată a arcului mijlociu stâng, HVD. Desenul vascular pulmonar periferic este relativ sărac sau cel mult normal comparativ cu dilatarea arterelor pulmonare proximale hilar și perihilar. *Echo* evidențiază aspectele prezentate mai sus. *Cateterismul cardiac* confirmă diagnosticul și permite excluderea formelor secundare de HTAP.

Tratamentul nu este specific: digitalicele, diureticele și vasodilatatoarele periferice sunt utile pentru insuficiența cardiacă dreaptă. În cazul unui răspuns favorabil la vasodilatatoare la cateterismul cardiac, administrarea pe termen lung de prostaciclina i.v. sau a nifedipinei p.o. poate da rezultate favorabile. Utilizarea O_2 continuu sau intermitent este necesară la cei cu dispnee marcată de efort înaintea începerii acestuia.

Anticoagulantele (inclusiv aspirina și dipiridamolul) sunt indicate la cei cu arteriopatie plexiformă și tendința la tromboze arteriole pulmonare. Utilizarea inhalatorie a NO a dat rezultate încurajatoare.

Atrioseptostomia poate ameliora debitul cardiac la cei cu sincope sau insuficiență cardiacă dreaptă severă.

Sindromul de hipertensiune arterială pulmonară persistentă la nou-născut (sindromul persistenței circulației fetale)

Survine în 1/1 500 nașteri și este datorat fie unei anomalii funcționale a celulelor musculare arteriole-pulmonare sau a metabolismului unora dintre mediatorii vasoactivi eliberați de endoteliul pulmonar, fie este expresia unei dezvoltări anormale intrauterine a endoteliului și musculaturii netede arteriole-pulmonare. Consecința este menținerea unei PAP (presiune arterială pulmonară) medii superioare celei sistemice, care determină persistența șunturilor dreapta-stânga prin canalul arterial și/sau foramen ovale, cu hipoxemie persistentă refractară la ventilația cu FiO_2 100%.

Etiologie:

- a) *Forme idiopatice* (1/5 din cazuri).
- b) *Forme secundare:* cauze pulmonare, cele mai frecvente: aspirație de meconiu, hernie diafragmatică, detresă respiratorie idiopatică, hemoragii, malformații și infecții pulmonare, fistule esotraheale; cardiopatii: obstrucția căii venoase pulmonare de drenaj – retur venos pulmonar anormal total, stenoza mitrală; cardiomiopatii: în principal de natură ischemică perinatală, fibroelastoză, infarct miocardic, miocardite; obstrucția fluxului VS – stenoza și CoA, sindromul cordului stâng hipoplazic; șunt dreapta-stânga în malformații arteriovenoase cerebrale, hepatice; cauze diverse: infecții, tulburări metabolice (hipocalcemie, hipoglicemie, acidoză, hipoxie), policitemie, omfalocel, perforații gastrointestinale; cauze gestaționale: postmaturitate, rar prematuritate, închidere prematură a canalului arterial (uneori indusă de medicație maternă: aspirină, naproxen, fenilbutazonă), hipoxie și anemie maternă; ligaturarea tardivă a cordonului ombilical

Clinică: debutul este imediat sau în primele 12 ore după naștere, cu *tahipnee*, fără tiraj important sau stridor. *Cianoza*, semnul major, este uneori mai intensă la nivelul jumătății inferioare a corpului și umărul stâng (șuntul ductal).

Zgomotul II este accentuat la pulmonară. Gradientul PaO_2 între artera radială dreapta și aorta descendentă > 20 mmHg atestă șuntul ductal. Hipoxia nu este influențată de FiO_2 de 100%, dar hiperventilația cu hiperoxie crește PaO_2 tranzitor.

Echo 2D cu Doppler demonstrează și cuantifică șuntul dreapta-stânga, insuficiența mitrală și/sau tricuspidiană și estimează presiunea medie în AP.

Diagnostic diferențial: alte cardiopatii cianogene cu debut neonatal.

Prognosticul depinde în principal de cauza inductoare, fiind mai favorabil în forma idiopatică, și aplicarea precoce a terapiei specifice.

Tratamentul vizează:

- combaterea vasoconstricției pulmonare se face cu tolazolin (alfa-blocant): 1 mg/kg i.v. în bolus, într-un minut ca doză test, urmărindu-se ameliorarea PaO_2 , iar dacă este eficace administrarea în PEV 2 mg/kg/oră. Efecte adverse, uneori importante: hipotensiune arterială sistemică, sângerări gastrointestinale. Dopamina ± dobutamina în PEV pot reduce hipotensiunea indusă de tolazolin, iar prin creșterea presiunii sistemice scad gradientul presiune pulmonară/presiune sistemică, reducând șuntul dreapta-stânga.

Asocierea unor inotropice de tipul inhibitorilor de fosfodiesterază III (amrinone) și diuretice reduce insuficiența cardiacă;

- hiperventilația și respirația asistată induc hipocapnie și alcaloză respiratorie cu vasodilatație pulmonară;

- combaterea acidozei metabolice (NaHCO_3 sau THAM), a hipoglicemiei și a hipocalcemiei;

- oxigenul este excelent vasodilatator arterial pulmonar, existând însă riscul retinopatiei la prematur. Asistența respiratorie: ventilația asistată asociată cu blocaj neuromuscular sau narcotice i.v. sau ventilația cu înaltă frecvență (240-1800 respirații/minut), cât și oxigenarea extracorporală (extracorporeal membrane oxygenation) și-au dovedit deosebită eficacitate și utilitate mai ales în situațiile deosebite de severe;

- NO (oxidul nitric) administrat pe cale inhalatorie se profilează ca variantă terapeutică în viitor, dar va fi utilizat cu prudență, doar în centre foarte bine utilizate din cauza riscului de methemoglobinemie.

Bibliografie

- DUPUIS Cl. (sub red.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flammarion-Médecine-Sciences, Paris. 1991, p. 709-732.
GRIGORESCU-SIDO PAULA (sub red.): Tratat elementar de pediatrie. Vol. I. Edit. Casa cărții de știință, Cluj-Napoca, 1998, p. 202-203, 235-264.

¹ PEV – perfuzie endonervoasă.

- GROSSMAN W., BRAUNWALD E.: In Braunwald E. et al. (eds.): Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 790-816.
- HOFFMAN J.I.E., STANGER P.: In: Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Prentice Hall International, New Jersey, 1996, p. 1534-1535, 1596.
- NIHILL M.R.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, p. 1695-1708.
- POPA I., RAICA A., BEJAN L.: Cardiologie pediatrică. Edit. Helicon, Timișoara, 1994, p. 62-64.

ARITMIILE CARDIACE

Nicolae Iagăru

Aritmiile cardiace definesc acele circumstanțe în care apar modificări ale succesiunii în timp a bătailor cardiace și/sau ale relațiilor dintre activitatea etajului atrial și a celui ventricular al inimii, induse de anomalii în formarea impulsului sau în transmiterea sa.

Aritmiile cardiace pediatrice acoperă un larg spectru de vârste, de la primele semne de viabilitate fetală (aritmii fetale) până la adolescență. Ele diferă în multe privințe de aritmiiile adultului, prin incidență (mai redusă), cantitativ (frecvența cardiacă de 150/min este normală la nou-născut, dar reprezintă o tahicardie supraventriculară la adult) și calitativ (AV de 300/min la sugar este relativ bine tolerată câteva ore de miocardul sugarului în timp ce la adult conduce rapid la sincopă).

O problemă cu adevărat importantă pentru pediatri este însă aceea a distincției între aritmiiile benigne și cele potențial letale. Experiența redusă în domeniul aritmiilor cardiace impune limitarea competenței pediatriilor la tratamentul extrasistolelor atriale, ventriculare și al formelor necomplicate ale tahicardiilor atriale, celelalte fiind necesar să fie încredințate cardiologilor pentru a fi tratate (sau netratate) pe o bază științifică rațională. Din fericire, majoritatea aritmiilor pediatrice sunt reprezentate de cele benigne. Un studiu multicentric asupra a 581 cazuri, efectuat între 1975-1992, evidențiază numai 14,5% aritmii potențial letale (N. Iagăru).

Aritmii fetale

Ritmul sinusal se instalează în a șaisprezecea săptămână gestațională, frecvența cardiacă fetală

normală fiind între 120-170/min. Aritmiile cardiace fetale au o incidență de 1%, cele mai frecvente fiind reprezentate de extrasistolele atriale (85%) cu risc de apariție a unei tahicardii supraventriculare în 1-2% din cazuri, urmate de tahicardiile supraventriculare (10%), extrasistolele ventriculare, tahicardia ventriculară, bradicardia sinusală și bradicardia din blocul AV total.

Tahicardia supraventriculară fetală (TSVF) prezintă în mod obișnuit două mecanisme de producere: reintrarea atrială (musculară) și reintrarea AV, tahicardia atrială ectopică (prin automatism) nefiind încă descrisă la făt.

Din cauze încă neclare, fătul tolerează TSV mai rău decât nou-născutul și sugarul.

Astfel, după numai câteva ore de la instalarea tahiaritmiei, fătul prezintă deja hidrops, pe când nou-născutul va tolera frecvențe mai mari pe o durată mai lungă de timp, fără decompensare cardiacă. Explicația ar putea consta în *hemodinamica fetală* diferită (cu amestecul intraatrial de sânge bine oxigenat, provenind din partea inferioară a corpului și din placenta, cu sângele mai puțin oxigenat din vena cavă superioară), în *particularitățile intrinseci ale miocardului fetal* mai sărac în elemente contractile (făcându-l mai puțin compliant) și în *imaturitatea sistemului nervos vegetativ*, toate acestea predispunând fătul la insuficiența cardiacă congestivă.

Etiologia aritmiilor fetale nu implică obligatoriu prezența unor malformații cardiace structurale. Totuși, anomalia Ebstein și canalul atrioventricular comun se însoțesc mai frecvent de aritmii fetale.

Diagnosticul pozitiv se stabilește de regulă în timpul monitorizării întâmplătoare a frecvenței cardiace fetale deși, rareori, mamele pot remarca reducerea mișcărilor fătului. Este posibil ca moartea fătului în uter să fie uneori provocată de TSV cu hidrops.

În absența ECG fetale (virtual imposibil de efectuat din cauza interferențelor cu ECG maternă și a dificultăților de înregistrare a activității atriale), diagnosticul se face pe baza examenului ecografic mod-M și Doppler fetal. Examenul echocardiografic fetal (EF) poate oferi relații asupra substratului anatomic, hemodinamic și eficienței tratamentului antiaritmie „in utero”. EF utilizează contracția pereților atriali și ventriculi și/sau mișcările valvelor AV și semilunare. Astfel, dacă se constată contracții atriale multiple în raport cu o singură contracție ventricu-

lară, se stabilește diagnosticul de „reintrare atrială”. La mulți fetești, TSV prin reintrare începe și se termină brusc. Se consideră că cele mai rapide tahicardii cu conducere 1:1 sunt prin reintrare AV, deoarece cei mai mulți nou-născuți și sugari la care s-a identificat mecanismul tahicardiei au acest tip de TSV. (Nu s-au efectuat studii de electrofiziologie intracardiacă la făt.) La examenul echo Doppler (ED) se compară fluxurile atrioventriculare cu fluxul aortic, respectiv pulmonar.

După stabilirea diagnosticului de aritmie, medicul curant se află de fapt în fața a doi pacienți și trebuie să țină seama de trei fiziologii: *mama* (cu referire la medicamentul antiaritmie și la cinetica sa), *funcția de transfer placentar* și *fătul*. Dacă nu există hidrops fetal și placentar (placenta hidropică nu transferă normal medicamentul antiaritmie) tratamentul aritmiei este cel mai ușor de realizat administrând mamei per os medicamentul ales. În caz de hidrops sever, antiaritmicele se administrează în vena ombilicală (amiodarona, în țările europene). Volumul de distribuție crescut către sfârșitul sarcinii impune utilizarea unor doze mari. Frecvent sunt necesare determinări ale concentrațiilor serice maternelor pentru obținerea unor doze fetale corecte, netoxice. În acest sens sunt disponibile date asupra raportului concentrațiilor serice maternofetale: pentru digoxină 1:1; pentru propranolol 0,2:1; pentru flecainidă 0,7:1. Verapamilul, deși s-a dovedit eficient, a fost însoțit după conversie de cazuri de moarte a fătului. Digoxina și flecainida rămân AAR (medicamente antiaritmice) de primă alegere, cu restabilirea unui ritm cardiac acceptabil în 82% din cazuri (van Engelen și colab.). Flutterul atrial fetal indică cu mare probabilitate existența unei căi accesorii.

Doza de încărcare pentru digoxină (fracționată în 3 prize) poate ajunge până la maximum 2 mg, iar doza de întreținere (divizată în 2-3 prize) este de 0,5-0,75 mg/zi. În cazuri refractare, digoxina se poate asocia cu sotalol (80-160 mg/doză) sau cu amiodaronă (doza de digoxin va fi redusă cu 50%). În caz de eșec, se administrează flecainidă, 150 mg de 2 ori pe zi (doza de atac), urmată de tratamentul de întreținere cu doze de 100 mg de 2 ori pe zi.

Alte antiaritmice: adenoza în vena ombilicală; amiodarona, transplacentar, în doză de încărcare de 1200 mg/zi timp de 5 zile, apoi în doze de întreținere de 600-800 mg/zi. Pentru administrare directă în vena ombilicală se recomandă 2,5 mg/kg de greutate fetală.

Flutterul atrial prenatal este foarte rar (sub 1,2%) și beneficiază de tratamente similare cu TSVF.

Tahicardia ventriculară, de asemenea rară la făt, beneficiază de AAR din clasele IA și IB.

Dacă monitorizarea cordului fetal indică scurte episoade de TSV fără un substrat organic, nu este necesar un tratament farmacologic. Preventiv, se va recomanda mamei să evite consumul de cafea și utilizarea medicației adrenergice (efedrina), tocolitice etc. Dacă răspunsul la tratamentele antiaritmice este nefavorabil, atunci când vârsta, dimensiunile și testele biochimice atestă maturitatea fătului, se poate recurge la declanșarea nașterii.

Principalele aritmii cardiace pediatrie simptomatice

• Tahicardii supraventriculare¹

Tahicardia paroxistică supraventriculară

Tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV) este cea mai frecventă tulburare de ritm simptomatică la copil (1,2% din copiii spitalizați, după Gillette și Garson). Sex ratio indică mai frecvent afectarea sexului masculin, iar incidența familială certă a fost întâlnită în 6% din cazuri. TPSV se caracterizează clasic prin alura atrială rapidă și fixă, cu debut și sfârșit brusc, cu o frecvență medie de 230/min, cu limite extreme între 128 și 325/min în funcție de vârstă și sediul focarului ectopic.

TPSV include în prezent orice tahicardie care necesită pentru inițiere și menținere țesutul atrial sau joncțional atrioventricular. Timp de decenii termenul de tahicardie paroxistică atrială a fost utilizat pentru a descrie tahicardia supraventriculară cu debut și sfârșit brusc. În prezent termenul este considerat depășit deoarece multe din tahicardiile supraventriculare apar în zona joncțiunii atrioventriculare. Ele apar prin *automatism crescut*, prin *reintrare* (cauzată de blocul de conducere unidirecțional într-o zonă a inimii și conducerea lentă într-alta) sau printr-un *mecanism declanșator* (triggered). TPSV este astăzi un „termen util ca ipoteză de lucru” (Ioan Alexandru). TPSV include cel puțin următoarele entități clinice

¹ Clasificarea aritmiilor cardiace este redată în tabelul 9.II.

TABELUL 9.11

CLASIFICAREA ARITMIILOR
(după E. P. Walsh)

1. **Bătăi premature** (extrasistole)
 - Atriale
 - Ventriculare
2. **Tahicardii**
 - Tahicardii supraventriculare
 - Flutter atrial
 - Fibrilație atrială
 - Tahicardie atrială ectopică
 - Tahicardie atrială multifocală
 - Tahicardie prin reintrare nodală atrioventriculară
 - Tahicardie prin reintrare via WPW
 - Tahicardie prin reintrare via căi accesorii ascunse
 - Tahicardii ventriculare (TV)
 - TV prin reintrare monomorfă
 - TV prin reintrare polimorfă
 - TV prin focar de automatism (automatism focal)
 - Torsada vârfurilor
3. **Bradicardii**
 - Bradicardia sinusală
 - Sindromul „Tahi-Bradi” (sindromul nodului sinusal bolnav)
 - BAV
 - Gr. I
 - Gr. II - Mobitz I
 - Gr. II - Mobitz II
 - Gr. III - Congenital
 - Gr. III - Dobândit

și/sau electrofiziologice: tahicardia atrială ectopică, tahicardia prin reintrare joncțională, tahicardia joncțională ectopică, tahicardia prin reintrare via WPW sau prin căi accesorii oculte.

Etiologie: apariția TSV la copiii cu cord sănătos este diferit raportată: 60% în statistica Gillette și Garson și 42% în studiul lui Bricker și McNamara (1988), în restul cazurilor putând fi demonstrat un factor etiologic, fie în cadrul unei afecțiuni cardiace cronice (boli congenitale de inimă pre- sau postoperator, cardiomiopatii, WPW, LGL, hipertiroidism), fie circumscris unei boli acute (febră, septicemie, miocardită, encefalită, traumatisme toracice, acidoză, hipoglicemie, detresă respiratorie, hipotensiune în cadrul exsanguinotransfuziei) sau administrării unor medicamente (cofeină, adrenalină, efedrină, decongestive, metilfenidat). Bolile congenitale de inimă se însoțesc de TPSV atât preoperator (30% dintre factorii etiologici: DSV, L-transpoziția, DSA, stenoza aortică, persistența canalului arterial, anomalia Ebstein, prolapsul de valvă mitrală, în ordinea descrescândă a frecvenței), cât și postoperator (26% din factorii

predispozanți: operația Mustard, DSA, CAV, operația Blalock-Hanlon, anomalia Ebstein).

Vârsta la debut se conturează ca element de prognostic, având ca suport constatarea unei delimitări semnificative între TPSV apărut în primele 4 luni de viață și cea cu debut după vârsta de 4-5 luni. În prima categorie factorii predispozanți sunt în general absenți, insuficiența cardiacă congestivă este mai frecventă, recurențele sunt mai rare, tratamentul inițial este mai eficient. Vârsta mare la debut presupune un risc mai mare de recurență pe termen lung. În formele cu debut precoce riscul recurențelor este în general prezent numai în primul an după debut, element important în decizia terapeutică profilactică.

Tabloul clinic este particular la nou-născut și sugar: debut insidios cu agitație, oboseală în timpul alimentației, vărsături, paloare, apoi dispnee cu tahipnee, cianoză, febră (o treime din cazuri) sugerând o pneumonie acută. Dacă TPSV depășește 24 ore, se pot instala semne de insuficiență cardiacă congestivă (peste 30% din cazurile cu o durată mai mare de 48 ore), în special în primele 4 luni de viață. Uneori apar convulsii. Tahicardia cu alură fixă, peste 200/min (250 și chiar 320/min), mai accentuată în primele 4 luni de viață, sugerează imediat o TPSV. La copilul mare și la adolescent semnele clinice sunt superpozabile TPSV la adult: palpații, amețeli, dureri anginoase, iritabilitate, anxietate, poliurie la oprirea atacului. Poliuria atestă un cord sănătos, fiind absentă în stenoza mitrală, insuficiența cardiacă și insuficiența ventriculară stângă (cordul este deja în distensie). Insuficiența cardiacă este rară. Rareori un acces de TPSV este asimptomatic la această vârstă. Spre deosebire de nou-născut și sugar la care TPSV nu cedează spontan decât în aproximativ 10% din cazuri, la copilul mare de cele mai multe ori paroxismul cedează spontan.

La **examenul clinic** al cordului pot fi decelate: galop presistolic, puls alternant, unde „a” ample, hipotensiune arterială. Zgomotul I este fix (fără variații de intensitate). Conducerea AV este 1:1 în cele mai multe cazuri. Intoxicația digitalică diminuează conducerea prin NAV (nodul atrioventricular), blocul 2:1 fiind o eventualitate obișnuită. Nu întotdeauna însă TPSV cu bloc 2:1 se datorează intoxicației digitale și, de aceea, diagnosticul nu se va baza în exclusivitate pe ECG.

Tahicardia prin reintrare nodală atrioventriculară (TRNAV; boala Bouveret). Reintrarea este

de departe cel mai frecvent mecanism al TPSV la copii, fie „via” NAV, fie „via” căi accesorii (E. P. Walsh, 1996). La acești bolnavi există cel puțin două căi de conducere diferite funcțional în zona nodală atrioventriculară (NAV) demonstrabile electrofiziologic (fig. 9.47): *calea lentă* (sin.: calea alfa sau „slow”), cu viteză de conducere redusă și perioadă refractară scurtă, și *calea rapidă* (beta sau „fast”), cu viteză de conducere rapidă și perioadă refractară lungă. Într-un ritm sinusal conducerea la nivelul NAV se face pe calea rapidă.

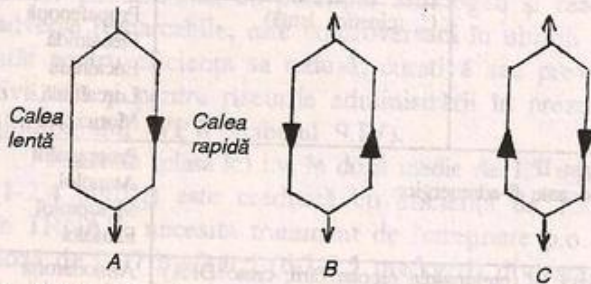


Fig. 9.47 - Mecanismul tahicardiei prin reintrare nodală AV (dualitatea căii jonctionale atrioventriculare). A: Conducere normală, pe cale rapidă. B: Tahicardie prin reintrare NAV de tip „slow-fast” (prin blocarea anterogradă a căii rapide). C: Tahicardie prin reintrare NAV de tip „fast-slow” (reintrare atipică, inversată, cu conducere anterogradă pe calea rapidă).

Accesele de TRNAV au o durată variabilă de la câteva secunde la câteva ore sau zile și se pot repeta la intervale de zile, săptămâni sau luni.

ECG pune în evidență unele modificări sugestive pentru prezența mecanismului de reintrare: absența fenomenului de încălzire a focarului; prima undă P, care „intră” (în circuit), este diferită de următoarele (care vor fi retrograde), iar primul PR este mai lung; absența blocului AV; accesul poate fi oprit de un stimul ectopic prematur sau prin pacing; manevrele vagale opresc accesul fără apariția de unde P seriate izolate (ca în tahicardia ectopică).

TRNAV este inițiată de o extrasistolă atrială care găsește calea rapidă în perioada refractară și este transmisă pe calea lentă către ventricule. Impulsul se reîntoarce spre atriile pe calea rapidă, care, între timp, a ieșit din perioada refractară. De la atriile, stimulul va fi din nou condus pe calea lentă anterograd, formându-se circuitul de reintrare jonctională. Deoarece conducerea anterogradă prin fasciculul His și ramurile sale către ventricule are loc în același timp cu conducerea retrogradă pe calea rapidă spre atriile, complexe QRS și undele P se vor înscrie aproa-

pe simultan pe ECG (unda P este invizibilă, inclusă în complexul QRS) (fig. 9.48). Atunci când este vizibilă unda P, este negativă în timpul atacului, putând fi confundată cu unda S în DII, DIII și aVF (impuls transmis caudocranial). RP' este mai scurt decât PR.

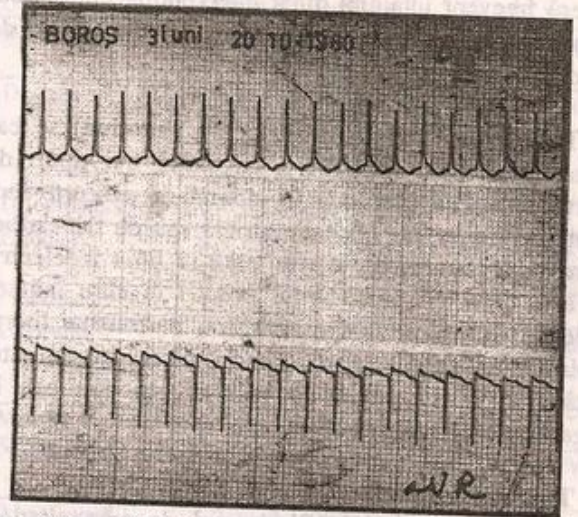


Fig. 9.48 - ECG. Tahicardie paroxistică supraventriculară.

În 10% din cazuri reintrarea este inversată, atipică, cu conducerea anterogradă pe calea rapidă și retrogradă pe cea lentă: undele P vizibile, precoce, inversate în DII, DIII și aVF, RP' este mai lung decât PR.

Tahicardia atrială ectopică (prin automatism, tahicardia atrială), deși poate avea și alte cauze, este provocată de intoxicația cu digitală, mai ales dacă se asociază cu un bloc atrioventricular 2:1 (atenție la semnele clinice ale supradozajului digitalic!)

ECG prezintă semne sugestive pentru mecanismul de automatism ectopic: *fenomenul de încălzire a focarului* (accelerarea treptată a ritmului la debutul TPSV); toate undele P sunt identice între ele, inclusiv primul P, de inaugurare a atacului; *stimulii prematuri* (o extrasistolă atrială spontană sau prin stimulare endocavitară) nu opresc accesul, ci „îi schimbă pasul” pacemakerului (așa cum o extrasistolă atrială decalează impulsul nodului sinusal normal); existența unei relații recunoscutibile între unda P ectopică anterogradă și complexul QRS.

De regulă, undele P' sunt anterograde, excepție făcând undele P' provenite din focare ectopice atriale inferioare. Tahicardia atrială ectopică rareori înregist-

trează conducerea 1:1. De obicei este prezent un bloc 2:1 sau un bloc variabil. În timpul manevrelor vagale apar unde P' „în serie“, fără complexe QRS (prin bloc AV) dar fără oprirea aritmiei atriale.

Tahicardia joncțională ectopică este o aritmie severă frecvent întâlnită după intervențiile chirurgicale pentru corectarea unor malformații congenitale de cord.

Tahicardia atrială multifocală (haotică) se caracterizează prin existența a cel puțin trei tipuri de activitate atrială (de unde P) alternând cu scurte secvențe de flutter, de fibrilație atrială sau de tahicardie. Între salve, revenirea intermitentă la linia izoelectrică este caracteristică acestei aritmii în care lăburele de ritm sinusal alternează cu paroxisme foarte rapide, de 400-500/min. Uneori este rău tolerată, putând fi responsabilă de insuficiența cardiacă la sugar (sau prenatal).

Tahicardia prin reintrare „via“ WPW va fi dezvoltată la capitolul „Sindromul de preexcitație“.

Tratamentul tahicardiilor paroxistice supraventriculare are ca obiective oprirea tahicardiei și prevenirea recurențelor.

Manevre vagale: la sugar submersia facială în soluție salină sau în apă rece ca gheața, sau aplicarea fermă pe față timp de 20 secunde a unei comprese (scutec, prosop) îmbibate în apă rece ca gheața reprezintă cea mai simplă metodă de tratament „acut“ al TPSV. La copilul mare, cooperant, același rezultat se poate obține prin scufundarea capului în apă rece ca gheața, prin manevra Valsalva sau prin ingestia de apă cu gheață. Compresiunea sinusului este rareori eficace sub vârsta de 14 ani, iar compresiunea globilor oculari este deconsiliată din cauza riscului de lezare oculară severă.

Tratamentul farmacologic al TPSV presupune asigurarea unei linii venoase în vederea administrării medicației antiaritmice (tabelul 9.III).

Adenozina i.v. vizează blocarea conducerii la nivelul NAV cu posibilitatea restaurării ritmului sinusal la bolnavii cu TPSV, inclusiv la cei cu TPSV și WPW. Administrarea în bolus rapid în doză de 0,05 mg/kg permite apariția efectului terapeutic în 15-30 s. În caz de eșec, administrarea se poate repeta crescând doza cu 0,05 mg/kg până la 0,10-0,50 mg/kg în

TABELUL 9.III

CLASIFICAREA ANTIARITMICELOR
(după Vaughan-Williams, modif. Bigger și Hoffman)

CLASA		
Clasa I Blocante ale canalelor de Na	A. (cinetica intermediară + depresia curentului K)	Chinidină Procainamidă Disopiramidă Ajmalină
	B. (cinetica rapidă)	Lidocaină Fenitoină Mexiletină Tocainidă
	C. (cinetica lentă)	Propafenonă Flecainidă Encainidă Lorcainidă Moricizină
Clasa II Blocante β -adrenergice		Propranolol Atenolol Metoprolol Esmolol
Clasa III (prelungirea repolarizării, cresc DPA) Blocante de K		Amiodaronă Bretilium Sotalol
Clasa IV Blocante ale canalelor de Ca		Diltiazem Verapamil Nifedipină Bepridil

Restricții de utilizare a antiaritmicelelor (Perry și Garson):

1. A nu se utiliza digoxina ca tratament preventiv în sindromul WPW.
2. A nu se omite diagnosticul de QT lung.
3. A nu se diagnostica „TSV cu conducere aberantă“ (A se exclude mai întâi tahicardia ventriculară!).
4. A nu se utiliza AAR care deprimă nodul sinusal fără instalarea unui pacemaker la bolnavii cu boală de sinus.
5. A nu se utiliza verapamilul i.v. sub vârsta de 1 an sau în asociere cu beta-blocante.
6. A nu se utiliza compresia globilor oculari pentru conversia TSV.

caz de recurență. Adenozina se poate utiliza la toate vârstele, inclusiv la nou-născuți la termen sau prematuri, i.v. sau chiar intraos, cu rezultate remarcabile. La adolescent, doza este de 6-12 mg. Din cauza timpului de înjumătățire foarte scurt, efectele sale dispar în 10-20 secunde, fiind necesară administrarea unui tratament cronic cu alte antiaritmice (digoxin). Eficiența sa a fost evaluată la 90% în TPSV prin reintrare NAV sau WPW, dar este slabă în tahicardia atrială unifocală și nulă în FiA, FIA și tahicardia atrială multifocală.

Efecte adverse: congestie a feței, dureri toracice, dispnee. Interacțiuni medicamentoase: carbamazepina

și dipiridamolul potențează efectele adenozei, în timp ce teofilina o face inefficientă. Formal este contraindicată în astmul bronșic din cauza posibilității (teoretice) de a produce bronhospasm.

În caz de eșec după adenozină, al doilea medicament antiaritmice cu administrare i.v. este preferabil să fie ales de comun acord cu cardiologul. Acesta poate fi: *digoxin* i.v., *flecainidă* i.v., *amiodaronă* i.v. (Perry, 1996), *propafenonă* i.v., *verapamil*, *procainamidă* sau *esmolol* (Walsh, 1996).

Digoxina i.v., preferată încă de pediatri în fața noilor antiaritmice, cu potențial aritmogen și reacții adverse remarcabile, este controversată în ultimii ani atât pentru eficiența sa redusă, curativă sau preventivă, cât și pentru riscurile administrării în prezența sindromului WPW (tabelul 9.IV).

Flecainida (clasa Ic) i.v. în doză medie de 1,5 mg/kg (1-2,4 mg/kg) este creditată cu eficiența de 100% în TRNAV, necesită tratament de întreținere p.o. în doză de 7,97 mg/kg/zi (6,7-9,5 mg/kg/zi) divizată în 3 prize, timp de 5 până la 9 luni.

Amiodarona i.v. (clasa III) este cotate cu o eficiență de 87-100% în TPSV, TPSV cu WPW, tahicardia ectopică joncțională și TSV postoperatorii. Doze i.v. „de încărcare”: 7,5-13,5 mg/kg/zi sau 10 mg/kg în bolus, divizate în 10 alicote de 1 mg/kg la 5-10 minute interval chiar și la sugari, urmate de tratamentul de întreținere în doză de 5-12 mg/kg/zi ca monoterapie.

Reacții adverse: prelungirea QT, bradicardie severă (cu necesitatea instalării unui pacemaker), hipotensiune arterială, toxicitate pulmonară acută (în a 7-a zi de tratament etc.) Atenție la asocierea cu alte AAR! (propafenona).

Propafenona (clasa Ic) este eficientă în 80% din cazurile de TRNAV, în 83% din tahicardiile ectopice atriale și joncționale, în 80% din tahicardiile supraventriculare cu debut prenatal și în 87% din TSV postoperatorii precoce. Cea mai slabă eficiență (31%) se înregistrează în TSV postoperatorii tardive. Ca și în cazul flecainidei, utilizarea sa la bolnavii fără boli structurale sau fără ischemie miocardică nu induce riscul de moarte subită. Oricum, înainte de a introduce în tratamentul TPSV un antiaritmice din clasele Ia și Ic se impune consultul cu un cardiolog cu experiență (Ganz și Friedman). Dozele medicamentelor antiaritmice sunt prezentate în tabelul 9.IV.

TABELUL 9.IV

MEDICAMENTELE ANTIARITMICE ȘI CARDIOVERSIA

AAR	
Adenozină	0,1-0,2 mg/kg în bolus rapid i.v.
Amiodaronă	7,5-13,5 mg/kg (sau 10 mg/kg div. în 10 alicote de 1 mg/kg la 5-10 min i.v.)
Bretium	5 mg/kg în 10-20 min, apoi 5-10 mg/kg i.v. lent
Digoxin	- sub vârsta de 2 ani: 0,04 mg/kg div. în 3 prize i.v. - peste vârsta de 2 ani: 0,03 mg/kg div. în 3 prize i.v.
Disopiramidă	1,5-2,5 mg/kg i.v. lent
Esmolol	0,5 mg/kg i.v. în bolus rapid, urmat de PEVC cu 50-250 μg/kg/min
Flecainidă	1,5 mg/kg i.v.
Lidocaină	1 mg/kg în bolus i.v. rapid repetat de 3 ori la 10 min interval (apoi PEVC cu 20-50 μg/kg/min)
Mexiletină	6-8 mg/kg i.v. (doza de încărcare)
Procainamidă	7-15 mg/kg i.v. în 15 min, apoi PEVC cu 20-60 μg/kg/min
Propafenonă	1-2 mg/kg (doză start) i.v.
Propranolol	0,1-0,15 mg/kg i.v. lent
Sulfat de magneziu	25 mg/kg i.v. în 10-15 min
Verapamil	0,05-0,1 mg/kg i.v. în bolus rapid (C.I. la sugari și la bolnavii tratați anterior cu beta-blocante)
Cardioversie electrică	FIA : 0,25-0,5 j/kg (2 j/kg la bolnavii cu dilatație atrială). TSV: 0,5 j/kg, repetată la nevoie în doză dublă. TV: 1 j/kg, repetată la nevoie în doză dublă FiV: 2 j/kg repetată la nevoie în doză dublă.

Verapamilul la copilul mare fără insuficiență cardiacă și netratat cu beta-blocante este eficient ca AAR de conversie pe cale i.v. lent, dar formal rămâne contraindicată administrarea pe această cale la sugari.

Diltiazemul (0,3 mg/kg, lent, în 2-3 minute i.v.) se poate repeta la 30 minute sau administra în perfuzie de 0,2 mg/min fără a depăși doza adultului (300 mg/zi); poate provoca hipotensiune arterială.

Sotalolul, utilizat în cazuri refractare de TRNAV și TSV ectopică, este considerat eficient în 80-93% din cazuri, dar se asociază cu frecvente reacții adverse de tip proaritmice (QTL, torsada vârfurilor).

Atenololul este cotate cu $\approx 60\%$ eficiență în tratamentul preventiv de lungă durată, în timp ce *moricizina* (fenotiazina, clasa Ic), utilizată în aritmii supraventriculare refractare ca o achiziție nouă, are un rol limitat în arsenalul antiaritmice.

Overdrive pacing-ul esofagian, realizat prin intermediul unui stimulator special, presupune introducerea sondei esofagiene pe cale nazală și administrarea unor impulsuri cu durată de 10 milisecunde pentru captarea atriului. Este indicat în TPSV prin reintrare.

Cardioversia electrică sincronizată reprezintă tratamentul de elecție în cazurile severe sau rezistente la alte tratamente. Dozele de energie necesare sunt mult mai mici la sugar (0,25 watt/s/kg) decât la adult, energii mai mari de 5 watt/s putând conduce la leziuni miocardice severe cu cardiomiopatie consecutivă și deces. Metoda este total ineficientă în TPSV cu disociație AV.

Overdrive pacing-ul atrial se efectuează în cazul eșecului măsurilor terapeutice enumerate, prin cate-terizarea bolnavului și introducerea unui cateter-electrod intraatrial utilizat pentru stimulare cu 10-20 bă-ții mai mult decât frecvența atrială, timp de 60 s.

Prevenirea recurențelor: profilaxia recurențelor cu medicamente antiaritmice este o metodă relativ ne-sigură, eficiența curativă a unui AAR negarantând și acțiunea preventivă a acestuia. Deși controversată, digoxina este considerată eficientă în tratamentul de întreținere după atacul TPSV, timp de 3-6 luni sau chiar mai mult. La nou-născut se va administra digoxina chiar dacă atacul a fost abolit cu alte mijloace, din cauza riscului de recurență. Dacă digoxina nu este eficientă se poate adăuga propranolol sau verapamil. În WPW, digoxina și verapamilul nu trebuie folosite în tratamentul cronic preventiv.

Tratamentul de întreținere la bolnavii cu sindroame de preexcitație ar trebui stabilit numai după efectuarea de studii electrofiziologice (SEF) pentru determinarea perioadei refractare efective (PRE) anterograde a căii accesorii. La bolnavii cu PRE scurtă și AV rapidă, AAR care blochează conducerea în NAV nu ar trebui utilizate singure. La acești bolnavi se preferă AAR din clasa I care prelungesc PRE a căii accesorii, singure sau în asociere cu un blocant al NAV. Sotalolul și amiodarona, utilizate la bolnavii simptomatici, sunt eficiente, dar efectele proaritmice (sotalol) sau reacțiile adverse (amiodarona) limitează utilizarea acestora.

Ablația prin cateter cu radiofrecvență (RF) este în prezent metoda de elecție pentru tratamentul preven-

tiv al tuturor formelor recurente sau cronice de tahicardie supraventriculară, cu o eficiență de 90-96%. Tehnica presupune o abordare invazivă („ritmologie intervențională”): cateterism cardiac drept, eventual și stâng, utilizarea unor curenți de radiofrecvență de mică energie ($\leq 40-50$ jouli), cu posibilitatea electrocoagulării (ablației) unei zone limitate de țesut cardiac (căi accesorii, focare ectopice), care reprezintă substratul aritmogen. Localizarea căii se realizează prin studiul ECG de suprafață, al unde delta, intervalului AV și VA, potențialului căii accesorii. Sediile RF: căile stângi abordate transeptal supramitral, transaortic submitral, transsinus coronar; căile drepte abordate femural (lateral, postero-lateral, posteroseptal) sau jugular, căile posteroseptale abordate prin atriul drept, ventriculul stâng, sinusul coronar, bipolar.

Indicații: simptomatologie severă și persistentă [palpitații, amețeli, tahicardie manifestă, tahicardie documentată (ECG-Holter, test de efort), insuficiență cardiacă].

Flutterul atrial

Etiologia este dominată la copii de 3 categorii de cauze: (1) nou-născuți cu hidrops fetal, cu tahiaritmie (flutterul atrial alternează cu tahicardia paroxistică la același bolnav), la care constant se asociază un sindrom WPW; (2) sugari sub vârsta de 6 luni, cu extrasistole atriale frecvente în perioada neonatală, dar cu cord sănătos; (3) bolnavi cu intervenții chirurgicale pentru boli congenitale de inimă (Mustard, Senning, Blalock-Hanlon, Fontan). Această ultimă categorie furnizează 3/4 din totalul cazurilor de flutter la copil. Dintre acestea, 1/4 apar imediat postoperator (Garson), macroreintrarea având loc în jurul cicatricelor postoperatorii. Este de notorietate constatarea că majoritatea cazurilor apar la bolnavi cu afecțiuni cardiace subiacente, exceptând sugarii menționați în primele 2 categorii. Pe lângă cicatricile atriale postoperatorii, este subliniat rolul altor *factori favorizanți*: cardiomiopatii diverse, presiune atrială crescută cu dilatație secundară, regurgitări valvulare, prolapsul de valvă mitrală, pericarditele, rhabdomyosarcomul etc.

Studii statistice multicentrice au evidențiat un înalt grad de *recurență a atacurilor de flutter* de-a lungul a peste 6 ani de supraveghere (35%), cu o mortalitate de 16% (de 5 ori mai mare decât la bolnavii fără recurențe).

Diagnosticul de flutter atrial este stabilit numai pe baze morfologice cu ajutorul ECG în 12 conducări: tahiaritmie regulată, a cărei frecvență atrială (reprezentată de undele F cu clasicul aspect de „dinți de fierăstrău“) poate atinge 400-500/min. Aceste frecvențe înalte sunt considerate atât de obișnuite la copii, încât s-a afirmat că acelea mai mici de 280/min nu pot fi luate în considerare pentru diagnosticul de flutter atrial. Totuși, frecvențele atriale cuprinse între 240 și 360/min, cu o medie de 300/min sunt acceptate (Fish, Benson Jr., 1996). Pentru frecvențe sub 350/min, s-a propus termenul de *flutter atrial pur*, în timp ce *flutterul atrial impur* ar denumi frecvențele peste 350/min (Chung). Undele F caracteristice, vizibile în DII, DIII, aVF și precordialele drepte, au o durată de 0,08-0,09 s și sunt distanțate la 0,18-0,20 s în intervalele RR (fig. 9.49). Aceste intervale reprezintă de regulă un multiplu întreg al lungimii ciclului atrial, dar ele nu sunt fixe, ci mai degrabă remarcabil variabile, din cauza conducerii inconstante la nivelul nodului atrio-ventricular. Cel mai frecvent, este de 2:1, cu o frecvență ventriculară de 150/min, dar pot fi întâlnite și răspunsuri ventriculare de 4:1 sau 6:1 (blocuri etajate) în tulburările de conducere joncționale sau

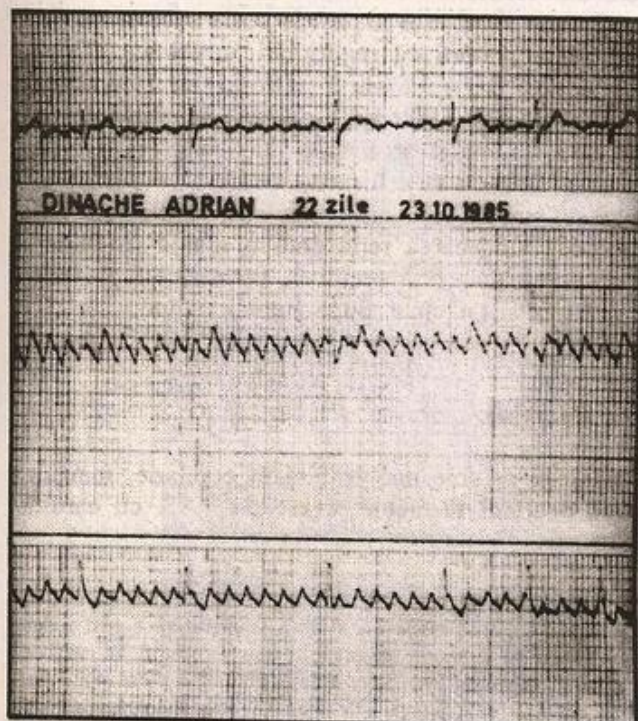


Fig. 9.49 – Flutter atrial tip 1 (undă F cu pantă ascendentă abruptă și pantă descendentă lentă).

în blocul AV indus de digitală. Răspunsul 3:1 sau 5:1 este extrem de rar în flutterul atrial (Chung), având semnificația unei conduceri ascunse.

La nou-născuți și sugarii mici, conducerea este adesea 1:1, fie printr-o conducere AV rapidă, în prezența unor frecvențe atriale mai reduse, fie prin existența unor căi accesorii. Conducerea ventriculară aberantă generează complexe QRS largi, ansamblul putând imita tahicardia ventriculară.

Mecanismul de producere este reprezentat de reintrarea intraatrială cu hiatus excitabil, unda de excitație cuprinzând întreg atriul (spre deosebire de fibrilația atrială). Circuitul pare situat în atriul drept (ablația lui suprimă aritmia). Acesta ar putea fi cuprins în țesutul atrial dintre vena cavă superioară și valva tricuspidă (inelul muscular din jurul venei cave inferioare). Reintrarea în regiunea nodului sinusal reprezintă un caz special de reintrare atrială (Fish și Benson). Antrenamentul tranzitoriu al FIA (captura unui pacing al circuitului de reintrare) și întreruperea FIA probează ritmul de reintrare ca mecanism de producere.

Morfologia undelor F permite distincția între un circuit caudocranial (flutter de tip I, tipul comun), cu hiatus excitabil lung, versant ascendent abrupt și panta descendentă lentă în V1, cu unde negative vizibile în DII, DIII și aVF (vezi fig. 9.47 A, B și C) și un circuit craniocaudal cu unde F pozitive în DII, DIII și aVF (flutter de tip II, tipul rar, cu hiatus scurt). Tipul I poate fi oprit prin stimuli rari, în timp ce tipul II numai prin overdriving (Ioan Al.).

Flutterul atrial și fibrilația atrială au multe trăsături comune, făcând dificilă, uneori chiar arbitrară, distincția între ele. Mai mult, tranziția spontană între ele este obișnuită în flutterul neonatal. Această degenerare a unui flutter atrial regulat într-o fibrilație atrială mult mai neregulată a condus la apariția termenului hibrid de *fibrilofluter* („atrial fibrilo-fluter“, Fish și Benson, 1995). Fibrilația atrială diferă prin pronunțata neregularitate a depolarizărilor atriale, răspunsul ventricular fiind haotic, neregulat („irregularly irregular“). Cu toate acestea, pot exista lambouri scurte de flutter atrial cu conducere AV neregulată („coarse atrial fibrillation“, Chung), situație în care diferențierea nu se poate face decât după efectuarea unor atriograme esofagiene sau intracavitare (atriale drepte).

Examenul echocardiografic este necesar în cazurile în care flutterul atrial apare la bolnavi fără antecedente cunoscute de boală congenitală de inimă.

Studiile electrofiziologice nu sunt indicate la bolnavii cu flutter atrial cunoscut, cu excepția celor cu risc postoperator (tehnici Mustard, Senning), la care după 1 an de la intervenție devin obligatorii. În aceste cazuri, se încearcă inducția flutterului atrial pentru predicția episoadelor postoperatorii.

Potențialul letal prin flutter atrial crește când frecvența accesului depășește 12-24 ore (în special la sugarii de vârstă mică), situații în care se instalează insuficiența cardiacă.

Diagnosticul diferențial se face în principal cu fibrilația atrială și cu tahicardia atrială.

Tratamentul are 3 obiective: (1) oprirea flutterului atrial; (2) profilaxia recurențelor; (3) diminuarea simptomatologiei pe parcursul recurențelor.

La copil, nu este acceptabilă trecerea într-un flutter cronic cu frecvențe ventriculare normale și activitate continuă de flutter, deoarece mortalitatea este de 5 ori mai mare la bolnavii cu recurențe (Garson). Deoarece tratamentul medicamentos poate avea rezultate decepționante în conversia flutterului atrial în ritm sinusal, metoda actuală de elecție este considerată overdrive pacing-ul esofagian sau intra-atrial (în flutterul atrial tip I și în flutterul atrial postoperator precoce, prin intermediul electrodului atrial epicardic temporar), acesta având avantajul că poate fi util și în cazul unei asistolii apărute după încetarea atacului. Ca și la adult, frecvența stimulării atriale va fi cu 10-20 bătăi mai mare decât a flutterului și va continua timp de 60 secunde. În caz de eșec, cardioversia electrică¹ posedă cea mai mare eficiență în formele acute, cu hemodinamica grav compromisă prin conducere AV rapidă. Medicatia anticoagulantă nu este necesară la copii înaintea conversiei flutterului (Garson). Dacă nu există posibilități de electroconversie sau dacă apar recurențe după cardioversie, se utilizează digoxină singură sau în asociere cu amiodaronă. Deși considerat „istoric”, tratamentul standard inițial cu digoxină i.v. în doze agresive este încă acceptat, dar în general nu este un tratament de elecție.

Digitalizarea rapidă poate avea 3 consecințe: conversia în ritm sinusal; trecerea în fibrilație atrială; persistența flutterului cu creșterea gradului de bloc AV (blocul AV reprezintă cea mai frecventă asociere după digitalizare). În prezent se consideră însă că nici unul dintre medicamentele antiaritmice de utilizare curentă pe cale i.v. (exceptând unele comuni-

cări optimiste cu flecainidă i.v.) nu poate converti FLA în ritm sinusal ci, cel mult, poate răi frecvența atrială (L. A. Waldo).

Atunci când este necesar un control rapid al răspunsului ventricular, se pot administra i.v. fie blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem), fie beta-blocante (esmolol).

Pentru reducerea accesului de flutter atrial vor fi evitate antiaritmicele din clasa Ia² și Ic, din cauza riscului de accelerare a alurii ventriculare.

Profilaxia recurențelor poate fi realizată fie cu digoxina³ ca monomedicație în flutterul perinatal (3-6-12 luni), fie cu antiaritmice din clasele Ia și Ic sau din clasa a III-a (sotalol, amiodaronă). Din nefericire, nici o schemă nu este uniform eficientă și cu atât mai puțin infailibilă.

Alte opțiuni se referă la fulgurații ale fascicului His sau la secțiuni chirurgicale, fulgurații sau aplicare de curenți de radiofrecvență asupra zonei atriale cuprinse între inelul tricuspidian, orificiul venei cave inferioare și sinusul coronar (pentru interceptarea circuitului de reintrare).

Pe termen lung, s-a propus implantarea unui pacemaker antitahicardie pentru menținerea ritmului sinusal, dar certitudini nu s-au stabilit.

Prognosticul este impus de boala subiacentă (leziuni postoperatorii cu regurgități valvulare AV, cardiomiopatii dilatative sau hipertrofice etc.). În absența bolii subiacente, flutterul atrial este autolimitat și nu necesită tratament profilactic după conversia inițială (Fish și Benson Jr.). În aceste cazuri, recăderile tardive nu par să aibă nici o legătură cu flutterul atrial precoce. Vindecarea reprezintă o regulă în flutterul atrial perinatal, fără recidive, tratamentul preventiv putând fi sistat chiar după numai 6 luni.

Fibrilația atrială

Este o aritmie neobișnuită în copilărie, mai ales după declinul formelor severe de RAA cu cardită.

² Chinidina nu poate fi utilizată cu antiaritmice de conversie în flutter atrial decât dacă alura ventriculară a fost redusă în prealabil cu digoxină, propranolol sau verapamil. În caz contrar, prin reducerea frecvenței atriale, chinidina poate trece flutterul atrial la conducerea 1:1 (efectele anticolinergice ale clasei Ia potențiază conducerea anterogradă; ele sunt neutralizate de digoxină sau propranolol).

³ Cu excepția cazurilor asociate cu sindrom WPW.

¹ Dacă bolnavul nu a fost digitalizat recent.

În serviciile de chirurgie cardiovasculară fibrilația atrială (FiA) apare postoperator sau preoperator în anumite boli congenitale de cord (anomalia Ebstein, atrezia de tricupidă, DSA) sau în sindromul WPW. Alte cauze cardiace: boală mitrală reumatică, miocardite, cardiomiopatii, pericardită constrictivă, boli pulmonare cu cord pulmonar cronic și hipoxemie cronică severă, insuficiență cardiacă rapid instalată cu dilatarea AS, tromboză atrială, tumori cardiace, catterism cardiac. Cauzele extracardiace sunt foarte rare la copii: intoxicația alcoolică acută, electrocutarea, tireotoxicoza, embolia pulmonară.

FiA se caracterizează prin depolarizarea fragmentată, haotică și permanentă a miocardului atrial care generează contracții ventriculare cu frecvența de 400-600/min și pierderea funcției mecanice a atriilor. Alura ventriculară este complet neregulată („aritmie totală”). Neregularitatea activității ventriculare se datorează conducerii ascunse prin joncțiunea atrio-ventriculară. La acest nivel, dintre numeroșii stimuli atriali, unii penetrează zona atrioventriculară determinând refractibilități locale care vor interfera cu conducerea stimulilor următori. FiA poate fi *paroxistică* (la persoane cu cord sănătos) cu durată de câteva ore sau zile sau *cronică* (valvulopatii reumatis-

male, tireotoxicoză, cardiomiopatii, miocardite, sindrom WPW, sindromul sinusului bolnav etc.).

Mecanismul de inițiere a FiA poate fi un stimul plecat dintr-un focar ectopic unic sau din focare multiple sau reintrarea unui impuls.

Mecanismul de întreținere este reprezentat de microreintrare cu numeroase unde de depolarizare care generează multiple fronturi de excitație, impulsuri secundare, reintrări și interferențe (în FiA circuitul de reintrare este lung și individualizat, la nivelul întregului atriu). Persistența FiA conduce la tromboză atrială cu risc de embolii sistemice sau pulmonare și la perturbări hemodinamice prin alterarea pompei atriale (cu reducerea debitului cardiac) și prin creșterea frecvenței ventriculare (idem).

Clinic este caracteristică „triada esențială”: *inechivalență* (deficitul de puls), *inechipoțență* (variația amplitudinii pulsului) și *inechidistanță* (neregularitatea pulsului și a zgomotelor cardiace).

Electrocardiografic: absența undelor P, neregularitatea totală a ritmului ventricular și prezența patognomonică a undelor „f” sub forma unor oscilații rapide, neregulate ale traseului dintre complexe QRS, cu o frecvență de 400-600/min și amplitudine redusă, cu morfologie diferită. Undele „f” se disting cel mai bine în DII, DIII, aVF, V1 și V2R (fig. 9.50).

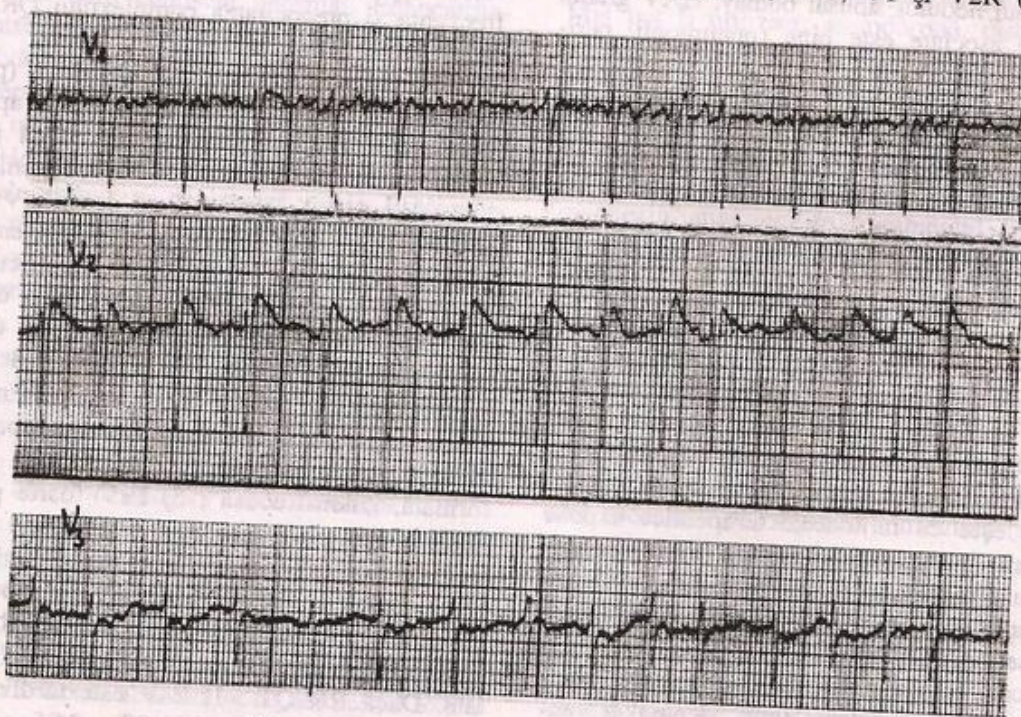


Fig. 9.50 - Fibrilație atrială (unde „f” în V1).

Diagnosticul diferențial se face cu FIA cu răspuns variabil, cu tahicardia atrială multifocală, cu extrasistolele atriale frecvente.

Tratamentul FiA are ca obiective defibrilarea și rărirea ritmului ventricular. Aceasta se realizează în funcție de forma clinică, paroxistică sau cronică, de boala de fond etc. Șansele tratamentului curativ sunt bune dacă fibrilația atrială evoluează de mai puțin de 1 an iar (la adolescenți) atriul stâng este mai mic de 45 mm.

Defibrilarea farmacologică (chimică) este creditată cu o eficiență între 60 și 80% și se realizează cu o gamă largă de antiaritmice. După declinul chinidinei (risc de moarte subită!) au intrat recent în practică disopiramide (IA), flecainida, propafenona și cibenzolina (Ic), amiodarona și sotalolul (III) și verapamilul (IV). Uneori, digoxina i.v. reduce frecvența ventriculară, fiind indicată în acest scop în cazurile în care cardioversia electrică nu este folosită.

Cardioversia electrică sincronizată (pentru a preveni apariția fibrilației ventriculare) are puține indicații în pediatrie: FiA cu impact hemodinamic sever, FiA cu cord sănătos, FiA paroxistică din stenoza mitrală, FiA din WPW. Este contraindicată în: FiA cronică, hipertiroidism, intoxicația digitalică, hipokaliemie, sindromul nodului sinusal bolnav, BAV gradul III, boli acute asociate este bine (pneumonii, pericardită), cordul pulmonar.

Tratamentul anticoagulant aplicat cu 2-3 săptămâni înaintea defibrilării este obligatoriu în FiA mai veche de 48 ore sau dacă ecografia esofagiană cu sondă multiplană arată prezența trombilor atriali. Tratamentul anticoagulant va fi menținut patru săptămâni după defibrilare.

Profilaxia recurențelor nu dispune de nici un AAR sigur nici în privința eficienței, nici în privința efectelor proaritmice. Totuși, flecainida, amiodarona și chinidina asociată cu propranolol par să fie satisfăcătoare, dar, dacă recurențele sunt frecvente, digitala, singură sau asociată cu propranolol sau verapamil, rămâne opțiunea cea mai înțeleaptă.

În caz de eșec cu mijloacele terapeutice expuse se poate recurge la *tratamentul invaziv* (impact hemodinamic sever, recurențe foarte frecvente). Acesta constă în *ablația prin radiofrecvență* (aplicată în partea posterioară sau medioseptală a AD lângă ostiumul sinusului coronar), *ablația fasciculului His* prin radiofrecvență (urmată de instalarea unui pacemaker ventricular) și *intervenții chirurgicale de izolare a fasci-*

culului care transmite impulsul sinusal la NAV, împiedicând apariția circuitelor de reintrare (operația „coridor”, operația „labirint”).

Prognosticul FiA este sumbru la bolnavii cu valvulopatii și cardiomiopatii și favorabil la cei cu cord sănătos.

• Aritmii ventriculare

Extrasistole ventriculare

Extrasistolele ventriculare (bătăi ventriculare premature, contracții ventriculare premature) sunt depolarizări premature (în raport cu ciclul cardiac) și ectopice (ca teritoriu de formare a excitației). Extrasistolele ventriculare (EsV) au originea sub bifurcația fasciculului His și induc o activitate mecanică ventriculară asincronă (contracția unui ventricul o precedă pe a celui alt).

EsV posedă cinci trasături ECG caracteristice (Garson): complex ventricular precoce; complexe QRS cu durată peste 0,12 s, cu morfologie diferită de RS; faza terminală secundar modificată în funcție de modificările QRS; absența relației dintre QRS și unda P; pauză compensatorie variabilă în funcție de frecvența și precocitatea complexului QRS extrasistolic ($2R = 3R$).

EsV pot fi sporadice sau repetitive (perechi sau dublete; triplete) sau sistematizate prin apariția cu o anumită regularitate (bigeminism, când fiecare sistolă normală este urmată de o EsV; trigeminism, când 2 sistole normale sunt urmate de o EsV etc.). Succesiunea regulată a trei EsV este convențional considerată ca o salvă de tahicardie ventriculară. Intervalul dintre EsV și sistola precedentă, denumit cuplaj, are tendința de a rămâne constant (cuplaj fix).

EsV cu semnificație cert patologică (complexe) la bolnavi cu afecțiuni organice ale inimii: 1) EsV frecvente (peste 5-10/min); 2) EsV grupate în salve; 3) EsV politope; 4) EsV cu morfologie profund deformată, „monstruoasă”; 5) EsV foarte precoce (fenomenul „R pe T”) cu risc de fibrilație sau tahicardie ventriculară (cuplaj scurt, apropiind complexul QRS al EsV de apexul unde T anterioare). Raportul dintre intervalul de cuplaj al Es (RR') și intervalul QT precedent reprezintă indicele de precocitate. Dacă $RR'/QT > 1$, EsV este tardivă. EsV cele mai precoce posedă $RR'/QT < 0,85$ și survin pe

vârful undeii T sau chiar mai devreme. Clasificarea lui Lown a EsV redă gravitatea acestora corelată cu ultimele trei grade.

Mecanisme de producere: ectopism ventricular, reintrare, parasistolie (în ordinea descrescândă a frecvenței); EsV cu cuplaj fix sunt produse de regulă prin reintrare, dar există EsV prin alterarea automatismului normal și prin automatism anormal.

Recent (Yabek, 1991), s-a descoperit o asociere între un fals tendon ventricular stâng, un suflu sistolic inocent și aritmii ventriculare la copil și la adult. Acest tendon conține fibre Purkinje care pot fi aritmogene în special în condiții de distensie ($\approx 25\%$) și este situat între septul ventricular și peretele liber al VS sau între sept și mușchii papilari ai VS.

Diagnosticul clinic și ECG standard oferă date arhicunoscute. În mare, EsV au o morfologie similară cu a blocului complet al ramurii opuse: EsV dreaptă cu BRS și EsV stângă cu BRI. EsV pot fi monomorfe sau polimorfe.

Testele de efort, echocardiograma și ECG continuă (24 ore) se efectuează tuturor bolnavilor cu EsV monomorfe cu cord sănătos. Testele de efort la bolnavii cu cord sănătos au ca obiectiv răspunsul normal, cu suprimarea aritmiei sau declanșarea acesteia la cei cu cord cunoscut anormal. Echocardiograma depistează cardiomiopatia hipertrofică, prolapsul de valvă mitrală, displazia aritmogenă a ventriculului drept și tumorile ventriculare voluminoase (cele mici uneori scapă chiar și angiografiei). ECG continuă (Holter) măsoară intervalul QT la diferite frecvențe ale inimii și depistează unele EsV polimorfe sau tahicardie ventriculară.

Cateterismul cardiac se efectuează la bolnavii cu EsV și cord sănătos dacă acestea sunt polimorfe, cuplate sau în caz de tahicardie ventriculară. În acest mod s-a constatat că aproximativ jumătate din bolnavii cu cord sănătos, dar care au prezentat TV (tahicardie ventriculară), au anomalii cardiace anatomic.

Studiile electrofiziologice intracardiace (SEF) efectuate cu ocazia cateterismului au ca scop inducerea aritmiei ventriculare. Imposibilitatea inducerii a devenit astfel unul din criteriile de definire a unui „cord sănătos” la bolnavii cu aritmii ventriculare.

Diagnosticul diferențial se face cu Es supraventriculare cu conducere aberantă și cu sindromul WPW cu fibrilație atrială.

Tratamentul EsV: când EsV survin izolat la persoane cu cord indemn și dispar spontan, nu este necesar nici un tratament. În general, la un bolnav cu cord sănătos aritmiile ventriculare dispar foarte greu (Garson). Când persistă, este necesară îndepărtarea unor factori precipitanți (anxietate, digitală etc.), calmarea bolnavului și administrarea de sedative. Când EsV survin la bolnavi nedigitalizați cu insuficiență cardiacă congestivă, digitalizarea corectă cu doze terapeutice optime duce de cele mai multe ori la dispariția extrasistolelor. În supradozajul sau intoxicația digitalică se oprește administrarea preparatului digitalic, se administrează clorură de potasiu per os sau, la nevoie, în perfuzie i.v., la care se adaugă, după caz, difenilhidantoină (fenitoin). Când frecvența cardiacă este mică și apar EsV, se poate administra atropină dar, dacă bolnavul nu a prezentat TV sau aritmii atriale, este mai bine să nu fie tratat. EsV *precoce* (care cad pe vârful undeii T sau pe panta ascendentă a acesteia – „fenomenul R/T”), cele *multifocale* și cele care apar „în salve” (provocate de efort) necesită tratament de urgență pentru evitarea declanșării tahicardiei sau fibrilației ventriculare. În ordinea eficacității, se administrează: xilină, chinidină asociată cu propranolol sau procainamidă. Mai pot fi utilizate: amiodaronă, disopiramidă, mexiletină, sotalol, metoprolol. Fenitoina este ineficăc în EsV, cu excepția celor produse de digitală și în EsV postoperatorii din tetralogia Fallot, pentru a preveni moartea subită.

Recent a fost reactualizată utilizarea sulfatului de magneziu, mai ales în tratamentul EsV de origine digitalică (în care există de regulă hipomagnezie-mie).

Tahicardia ventriculară

Tahicardia ventriculară (TV) se definește prin prezența a cel puțin patru sau mai multe depolarizări succesive de origine ventriculară (sub bifurcația fasciculului His) cu frecvența rapidă, relativ regulată și fixă. Complexele QRS au o durată mai mare de 0,12 s și o morfologie aberantă, mono- sau polimorfă. Salvele de șase sau mai multe EsV consecutive separate de scurte perioade de ritm sinusal normal sau de alt ritm supraventricular reprezintă forma repetitivă sau nesuținută a bolii (TVNS).

Accesele de TV cu durată mai mare de 30 minute sunt incluse în termenul generic de tahicardie ventriculară susținută (TVS), în timp ce „incesant ventricular tachycardia” este denumirea utilizată pentru TVS neîncetate sau neconținute, imposibil sau foarte dificil de întrerupt.

Etiologia cea mai comună a TV în primii patru ani de viață este reprezentată de tumorile hamartomatoase, iar la copilul mare, de TV postoperatorii. Alte cauze: sindromul QT lung (SQTL), miocardite, cardiomiopatii, displazia aritmogenă a ventriculului drept, anomalii ale arterei coronare, intoxicația digitalică, efecte aritmogene ale medicamentelor AAR din clasele Ia și Ic, cateterismul cardiac, arteriografia, hiperkaliemia, sindromul WPW, prolapsul de valvă mitrală, după șocul electric extern etc. La copii TV nu apare aproape niciodată din cauza ischemiei miocardice. Cel mai mare risc de mortalitate este întâlnit în TV din SQTL (adulții cu SQTL sunt supraviețuitorii!) și în TV postoperatorii (tetralogia Fallot sau alte malformații complexe) atunci când intervenția chirurgicală s-a efectuat tardiv.

ECG în TV se caracterizează printr-o succesiune de extrasistole ventriculare care pot lua naștere dintr-un singur focar generator de stimuli (mai rar din două sau mai multe focare). Uneori, ventriculele captează un impuls sinusal. Rezultă un complex ventricular de fuziune, după care tahicardia se poate opri brusc. Undele P pot fi puse în evidență pe traseul ECG numai în 25% din cazuri, traducând activitatea nodului sinusal care comandă atriile. Ele nu au nici o legătură cronologică cu complexe QRS, ritmul sinusal atrial fiind independent de ritmul ventricular ectopic (disociație atrioventriculară, element de maximă specificitate). Atriile pot fi în fibrilație sau flutter. Rareori, o parte din stimulii ectopici ventriculari pătrund în nodul atrioventricular și mai departe în atri, pe care le activează retrograd, dând naștere undelor P inversate. Aceste activări atriale intermitente de către stimuli de origine ventriculară se numesc *capturi atriale*. Când toate impulsurile ventriculare ectopice reușesc să treacă prin nodul AV și să activeze atriile retrograd, se realizează aspectul electrocardiografic de *tahicardie ventriculară cu conducere ventriculoatrială retrogradă*, în care unda P' este situată după complexul QRS. Acest aspect este dificil de diferențiat de cel al unei tahicardii paroxistice joncționale cu conducere intraventriculară aberantă. Rareori, tahicardia ventriculară se poate suprapune peste o tahicardie atrială sau joncțională.

Complexele QRS sunt lărgite (durata peste 0,12 s) și deformate, asemănătoare cu complexe QRS ale EsV, înregistrate imediat, înainte și după accesul de tahicardie ventriculară. Ele se succedă la intervale regulate sau ușor neregulate, variațiile distanței RR nedeșăind 0,02-0,03 s de la un ciclu la altul. Frecvența complexului QRS variază între 120-250 bătăi/min, în cele mai multe cazuri între 150-200 bătăi/min. Pe traseul electric se pot observa din când în când *capturi ventriculare și bătăi de fuziune*, ambele modificări fiind valoroase pentru diagnosticul de TV (fig. 9.51). Capturile ventriculare se înscriu pe ECG sub formă de complexe QRS de aspect normal, generate de activarea ventriculară de către stimuli atriali sau ectopici, care reușesc să treacă prin nodul AV și să activeze ventriculele atunci când nodul AV nu se găsește în perioada refractară de conducere anterogradă. Bătăile de fuziune se înscriu între complexe normale și cele ale tahicardiei, care sunt intens deformate. În *forma repetitivă* a tahicardiei ventriculare, complexe QRS lărgite și deformate apar în salve de peste șase, separate de 1-2 complexe QRS normale. În *tahicardia ventriculară bidirecțională*, sensul complexelor QRS se modifică de la un ciclu la altul, aspectul de extrasistolă ventriculară stânga alternând cu cel de extrasistolă ventriculară dreaptă datorită schimbării sediului focarului ectopic. În *forma alternantă*, complexe ventriculare sunt de același sens, dar alternante ca înălțime, iar în *forma prefibrilatorie*, complexe QRS prezintă variații atât de morfologie, cât și de sens. *Faza terminală*, segmentul ST și unda T nu pot fi interpretate, undele T fiind de obicei inversate, iar segmentul ST deformat, datorită modificărilor secundare, la care se adaugă cele primare de fază terminală. Uneori, separarea fazei terminale de complexul QRS este imposibilă. După terminarea accesului, undele T pot rămâne inversate cu sau fără deformarea segmentului ST, pentru mai multe ore sau zile.

Diagnosticul diferențial se face cu alte tahicardii cu QRS largi: TPSV cu conducere ventriculară aberantă (ritm perfect regulat, aspect obișnuit de BRD, evidențierea undelor P în corelație normală cu complexe QRS, manevre vagale eficiente); sindrom WPW cu fibrilație, flutter atrial sau tahicardie supraventriculară antidromică în care activarea ventriculelor se face anterograd pe calea accesorie, complexe QRS fiind largi; BRD sau BRD cu tahicardie supraventriculară.

Tratament: dacă TV apare în condițiile unui cord sănătos, confirmat prin ECG, examen echogra-

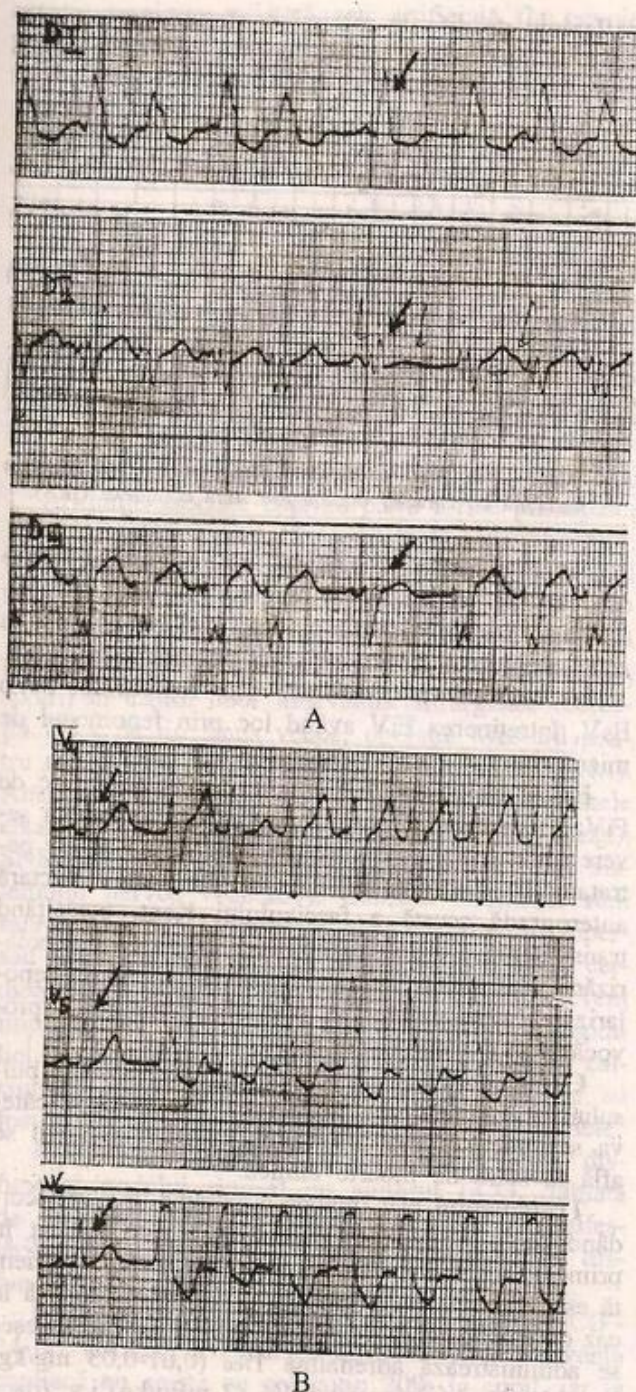


Fig. 9.51 - Tahicardie ventriculară. A: bătăie de fuziune. B: captură ventriculară.

fic, RMN și angiografie și dacă stimularea programată nu induce o TV susținută, tratamentul aritmiei nu este necesar.

Alegerea conduitei terapeutice depinde de *boala cardiacă de fond* (eficacitatea antiaritmică a unui medicament nu implică și ameliorarea prognosticului vital), de *forma atacului de TV* (la copil, în atacul de TV paroxistică trecerea în TV neparoxistică, mai bine tolerată, este considerată satisfăcătoare), de prezența sau absența *tulburărilor hemodinamice grave* și de starea clinică a bolnavului.

În prezent, în centrele moderne de ritmologie cardiacă ghidarea tratamentului antiaritmie prin stimulare programată presupune inițierea reproductibilă a TVS înaintea introducerii unui agent AAR. Dacă după administrarea i.v. a unui AAR (procainamidă, propafenonă, sotalol, amiodaronă etc.) inducerea unei TVS este suprimată, acesta este cel mai bun element de predicție pentru eficiența sa ulterioară. În absența acestor posibilități se recurge la *abordarea empirică* prin alegerea unui AAR eficace cu efecte adverse minime sau a cardioversiei. În acest scop este utilă aplicarea unui algoritm terapeutic după evaluarea clinică: prezența sau absența pulsului, tulburări hemodinamice (TA scăzută, șoc, insuficiență cardiacă, sincopă etc.). În cazul în care pulsul este absent se recurge la cardioversie (1 j/kg, repetată la nevoie în doză dublă, fără a depăși 400 j doză totală). Dacă bolnavul are o stare hemodinamică stabilă se aplică tratamentul antiaritmie adecvat. *Xilina* reprezintă medicamentul de elecție. Ea are efect rapid, nu scade tensiunea arterială, poate fi folosită și în insuficiența renală. Pentru copilul mare și adult, concentrația terapeutică eficace este de 3-6 $\mu\text{g/ml}$ ser. Aceasta se obține prin administrarea unei doze inițiale de atac în bolus de 1-2 mg/kg (repetată de 3 ori la interval de 5-10 minute), urmată de instalarea unei perfuzii cu un debut de 2-4 mg xilină/min. Nivelul optim se obține prin perfuzia i.v. continuă a dozei cuprinse între 2-3 mg/min, inclusă în soluție glucozată izotonică¹. Durata perfuziei i.v. de xilină, în doză terapeutică optimă de 2-4 mg/min, variază în funcție de caz, de la câteva ore la câteva zile.

Prin continuarea perfuziei până la 48 ore, se previne recidivarea TV sau instalarea unei alte aritmii ventriculare. În cazurile în care xilina s-a dovedit ineficace și când nu avem la îndemână defibrilator electric, se încearcă administrarea de procainamidă.

¹ Dacă perfuzia este reglată în așa fel încât 1 ml soluție = 60 picături, atunci dozele de xilină corespunzătoare sunt: 1 mg/min = 15 pic./min; 2 mg/min = 30 pic./min; 3 mg/min = 45 pic./min; 4 mg/min = 60 pic./min.

Pentru copilul mic și sugar se recomandă 30-50 mg/kg/zi i.v. în 6 prize, 30 mg/min, până la suprimarea disritmiei.

Alte antiaritmice eficiente, alese pe baza experienței clinice: amiodarona i.v., mexiletina i.v., bretiliul i.v. În TV digitalică fenitoina sau xilina i.v. reprezintă prima alegere, completată eventual cu administrarea de sulfat de magneziu i.v. sau cu digibind (fragmente FAB ale anticorpilor antidigoxină).

Fenitoina asigură prevenirea ectopiilor ventriculare la bolnavii operați (tardiv) de tetralogie Fallot (Gillette și Garson).

Durata tratamentului preventiv cu antiaritmice variază de la câteva luni la ani de zile sau, uneori, toată viața.

Torsada vârfurilor („torsades des pointes“)

Definește o tahicardie ventriculară particulară, intermediară între fibrilația/flutterul ventricular și tahicardia ventriculară apărută la bolnavi cu QT prelungit. Torsada vârfurilor se caracterizează prin torsionarea undelor R în cursul accesului de tahicardie în jurul liniei izoelectrice, cu o periodicitate de 5-10 complexe QRS lărgite. Fusurile de complexe QRS sunt patognomonice prin alternanța regulată a vârfurilor (dacă într-un fus vârfurile complexului vor fi orientate în sus, în următorul vor fi orientate în jos).

Mecanismul de producere este reprezentat de apariția postpotențialelor precoce (trigger) favorizată de tahicardie și de stimulare simpatică. În marea majoritate a cazurilor torsada vârfurilor apare în SQTL.

Tratamentul constă în administrarea de sulfat de magneziu i.v. lent. Recurențele se previn în formele genetice de SQTL prin administrarea de beta-blocante (atenolol, sotalol), dar eficacitatea lor nu este sigură. În formele rebele se recurge la simpatectomie cervicotoracică stângă și/sau la instalarea unui pacemaker în special în cazurile în care bradicardia împiedică utilizarea beta-blocantelor.

Fibrilația ventriculară

Fibrilația ventriculară (FiV) este o aritmie foarte rapidă (300-400/min) reprezentată de depolarizări ventriculare neregulate, neordonate și neasociate cu debit cardiac. Traseele ECG sunt alcătuite din

deflexiuni de diferite mărimi conferind aspectul ondulat al înregistrării, cu dispariția complexelor QRS normale (fig. 9.52).

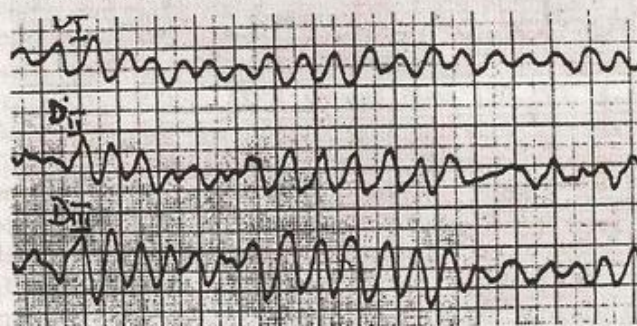


Fig. 9.52 – Fibrilație ventriculară (deflexiuni de amplitudine variabilă cu caracter ondulatoriu, fără complexe QRS).

FiV este foarte rar întâlnită la copil (numai în 6% din cazurile terminale, în rest oprirea inimii producându-se prin bradicardie sinusală progresivă), dar la adult reprezintă modul obișnuit de moarte a inimii.

Mecanismul de producere este reprezentat de o EsV, întreținerea FiV având loc prin fenomenul de microreintrare.

Există trei grupe importante de copii cu risc de FiV: 1) sindromul de QT lung; 2) cardiomiopatii severe (dilatative), boli congenitale de inimă severe netratate; 3) sindromul WPW cu perioada refractară anterogradă scurtă a fasciculului Kent, permițând transmiterea precoce a impulsurilor în cursul repolarizării ventriculare. Aceste impulsuri pot iniția depolarizarea ventriculelor în perioada vulnerabilă, provocând FiV (fenomenul R/T).

Clinic: absența zgomotelor cardiace, absența pulsului la arterele mari, prăbușirea TA și, după câteva secunde, oprirea respirației. Practic, bolnavul se află în stare de moarte clinică.

Tratamentul FiV implică o extremă urgență, acordând șanse bolnavului numai dacă este aplicat în primele 2-3 minute. Practic, singura metodă eficientă este defibrilarea electrică (1-2 jouli/kg) repetată în caz de eșec până la 4 șocuri electrice. În caz de eșec se administrează adrenalină 1‰ (0,01-0,03 mg/kg) i.v., bicarbonat de sodiu 8,4% (2 mEq/kg) i.v. (dacă oprirea inimii a fost de lungă durată) și lidocaină i.v. După fiecare administrare se poate repeta, cu mai multe șanse de reușită, șocul electric în doze duble de energie.

Dacă bolnavul nu este monitorizat: lovitură precordială cu pumnul (la copilul mare), masaj cardiac

extern, respirație asistată sau artificială (la nevoie „gură la gură”), șoc electric repetat (de regulă întârziat de celelalte măsuri prevăzute de algoritmul de resuscitare).

• Sindroame particulare cu tulburări de ritm și de conducere

Sindromul nodului sinusal bolnav

Sindromul nodului sinusal bolnav (SNSB, boala nodului sinusal) reprezintă un complex de tulburări clinice determinate de disfuncția nodului sinusal care devine incapabil să funcționeze ca pacemaker.

Aritmiile asociate cuprind patru forme principale:

- 1) bradicardie sinusală persistentă inexplicabilă;
- 2) oprirea sinusului;
- 3) bloc sinoatrial;
- 4) sindromul bradicardie-tahicardie (sindromul „bradi-tahi”).

Etiologie: cel mai frecvent, SNSB se asociază cu leziuni ale nodului sinusal (hemoragie, necroză, suturi) în cadrul unor intervenții chirurgicale (corecția DSA de tip sinus venos, operația Mustard pentru transpoziția marilor artere, canularea cavei etc.). Alte cauze: boli congenitale de cord neoperate, unele chiar benigne (persistența venei cave superioare stângi); SNSB idiopatic; SNSB extrinsec (disfuncții ale sistemului nervos vegetativ). Cauzele extrinseci sunt reprezentate de hipotermie, diselectrolitemii, hiper- sau hipotiroidism, anorexie nervoasă, medicație cardioactivă. Medicamentele cardioactive cel mai frecvent implicate în SNSB extrinsec sunt glicozizii digitali, agenții beta-blocanți, blocanții canalelor calciului și antiaritmicele „de membrană”. Mai rar au fost citate cimetidina, amitriptilina și fenotiazinele.

Diagnosticul pozitiv implică evidențierea disfuncției nodului sinusal cu ajutorul ECG, dublată de simptome (amețeli, sincopă). În absența manifestărilor clinice este mai corectă denumirea de disfuncție a nodului sinusal.

Pentru *diagnosticul neinvaziv* se utilizează: 1) ECG - 24 ore (Holter) și testul cu atropină (dacă frecvența cardiacă nu crește cu cel puțin 20% la copil, iar la adult nu depășește 86-90/min se poate afirma disfuncția NS). *Diagnosticul invaziv* (SEF) se bazează pe determinarea timpului de recuperare a NS (normal: 1600 ms), a timpului de recuperare corectat al NS (pentru excluderea influențelor vagale se scade intervalul PP normal din valoarea precedentă) cu

valori normale sub 450 ms și timpul de conducere sinoatrial (valori normale sub 120 ms).

Tratamentul „acut” constă în administrarea de atropină 0,04 mg/kg i.v. și/sau izoproterenol 0,05-0,5 μg/kg/min i.v.

Tratamentul cronic este dificil de realizat deoarece AAR utilizate pentru controlul tahiaritmiilor pot exacerba bradicardia. Cel mai eficace tratament medicamentos pare a fi cel cu hidralazină (hipopresol 0,75-7,5 mg/kg/zi în 3 prize) care reduce timpul de recuperare a NS.

Amețelile și sincopile în perioadele de rărire a ritmului sinusal cu scăpări joncționale sunt predictive pentru necesitatea instalării unui pacemaker. Este preferabil ca pacemakerii să fie secvenționali (atriali și ventriculari) pentru că există frecvent asociate tulburări de conducere atrioventriculare. Se atrage atenția că în fibrilația atrială din SNSB este ferm contraindicată defibrilarea electrică sau chimică (NS nu își mai reia activitatea!)

Sindromul WPW¹ (sindromul de preexcitație)

Sindromul de preexcitație ventriculară a fost definit clasic prin activarea prematură, parțială sau integrală, a miocardului ventricular printr-un impuls de origine supraventriculară. Substratul anatomic constă în prezența unor conexiuni sau căi accesorii de conducere care scurt-circuitează calea normală nodohisiană (fig. 9.53). Cele mai cunoscute tipuri de căi accesorii sunt: 1) fasciculul atrioventricular (Kent); 2) fasciculul atrionodal (conexiune între atriu și porțiunea distală a NAV sau între atriu și fasciculul His), cunoscut ca fasciculul sau fibrele James; 3) fasciculul nodoventricular; 4) fasciculele hisioventriculare (Mahaim); 5) conexiuni multiple.

Sindromul WPW a fost cunoscut ca prima și cea mai frecventă formă a preexcitației ventriculare prin fasciculul atrioventricular (Kent). În practică se face distincție între „pattern-ul” WPW (fig. 9.54), noțiune strict electrocardiografică (PR scurt, prezența undei delta cu deformare inițială a complexului QRS și modificarea secundară a fazei de repolarizare) și sindromul WPW, care asociază, conform descrierii princeps, și prezența tahicardiei simptomatice.

¹ Sindromul Wolf-Parkinson White.

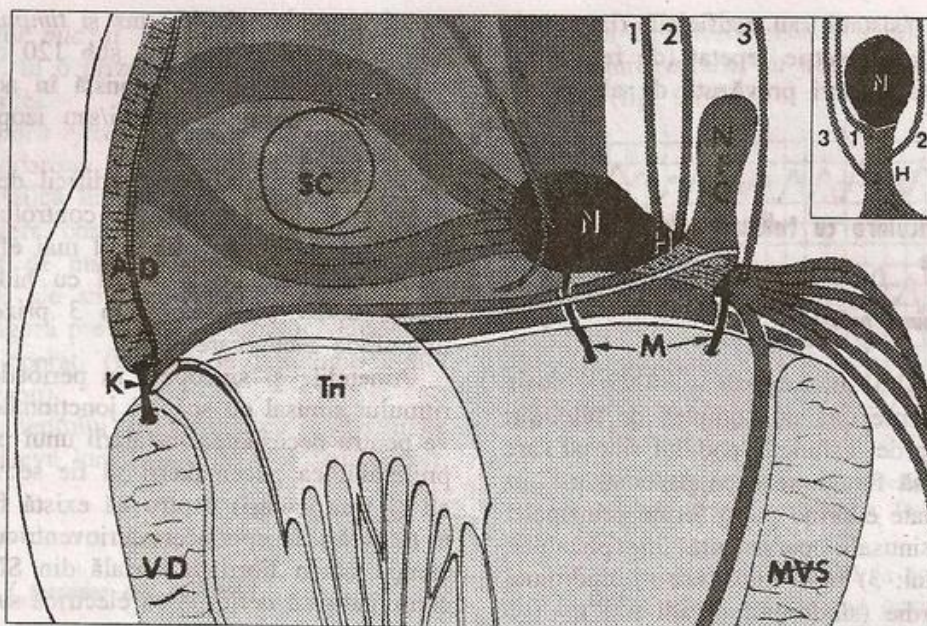


Fig. 9.53. - Sindromul WPW. Schemă a căilor de conducere accesorii pe o secțiune a peretelui posterior al atrului și ventriculului drept, septul conținând calea principală de conducere (fața sa dreaptă) (după C. Brechenmacher). K, fasciculul Kent; M, fibrele Mahaim hisioventriculare; 1-2-3, fibrele atriohisene; SC, sinusul coronar; Tri, valva septală a tricuspidei (partea anterioară a fost secționată la inserție); MVS, miocardul ventricular septal; NFC, nodul fibros central; N, nodul atrioventricular; H, fasciculul His.

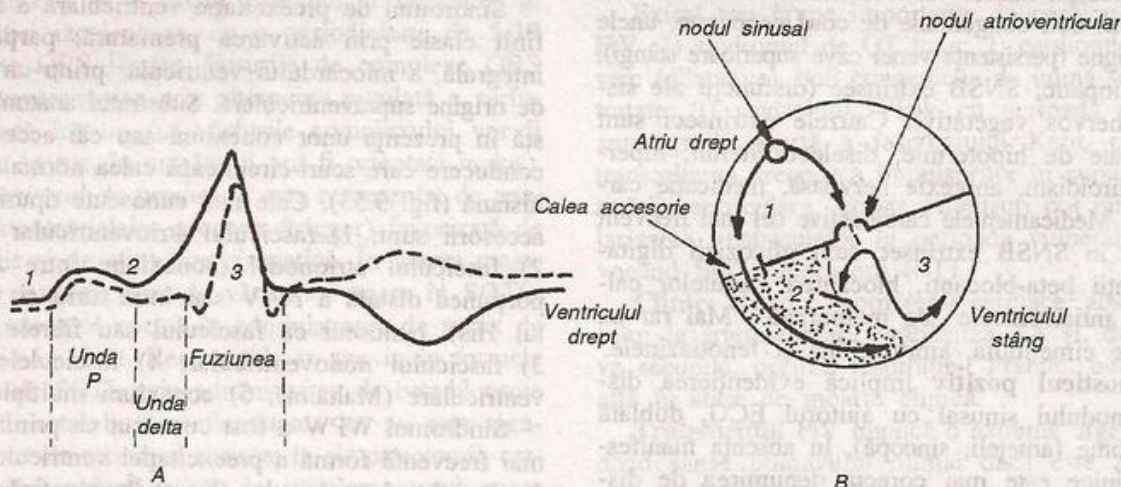


Fig. 9.54 - Bazele ECG în sindromul WPW (după J. P. Boineau). A: ECG: 1, unda P, unde cu PR scurtat; 2, activarea prematură a ventriculelor prin calea accesorie, care formează unda delta; 3, fuziunea tardivă a ambelor depolarizări ventriculare. B: Harta epicardică: conducerea anterogradă de la NS la NAV.

Definiția sindromului WPW s-a extins odată cu dezvoltarea studiilor de electrofiziologie cardiacă, astfel încât termenul include astăzi atât preexcitația ventriculară în ritm sinusal sau în cursul tahicardiilor prin reintrare atrioventriculară (TRAV) antidromice (în sens anterograd pe calea accesorie), cât și

preexcitația atrială în cursul TRAV ortodromice (în sens retrograd pe calea accesorie).

Importanța sindromului WPW constă în faptul că preexcitația este responsabilă de 50% din TPSV la copii (Gillette).

Prevalența „pattern-ului” WPW este de 0,10-0,30% în populația generală, cu o distribuție pe

vârste de tip bimodal, cele două vârste situându-se în primul an de viață și în a doua decadă. Evaluarea statistică este însă dificilă din cauză că pre-excitația apare intermitent (în 22-27% din cazuri), are o tendință naturală la dispariție a pattern-ului (30% pierd unda delta în primul an de viață), iar în multe cazuri căile accesorii sunt situate departe de căile de conducere normale. Tahicardiile supraventriculare vor dispărea în 50% din cazuri la sugarii afectați, dar vor reapărea în a doua decadă de viață, în acest interval nefiind necesar nici un tratament.

Bolnavii cu sindrom WPW pot prezenta aritmii specifice, corelate cu prezența căilor accesorii: TRAV (până la 80% din cazuri) ortodromice (cele mai frecvente) sau antidromice, tahicardia joncțională reciprocă permanentă, tahicardia prin reintrare paronodală etc.

Unele aritmii sunt favorizate de prezența unuia sau mai multor fascicule accesorii: fibrilația atrială (rară înaintea vârstei de 10 ani), flutterul atrial și fibrilația ventriculară (explică moartea subită din WPW). Moartea subită în sindromul WPW pediatric netratat este extrem de rară, dar poate apărea la începutul celei de-a doua decade de viață, mai ales la atleți. Este posibil ca bolnavii cu aritmii maligne în cadrul unui sindrom WPW să nu atingă niciodată vârsta adultă, iar adulții cu aritmii și WPW să fie considerați supraviețuitorii vârstei de copil (Gillette).

ECG de suprafață permite clasificarea sindromului WPW în subtipurile A (aspect de BRD în V1 și V2), B (aspect de BRS, preexcitație ventriculară dreaptă), întâlnit cel mai frecvent și C (unda delta și complexul QRS pozitive în V1-V6). Deoarece sediul anatomic estimat pe baza polarității undei delta și a aspectului QRS nu este confirmat întotdeauna, se impune evaluarea prin metode invazive. Pericolul unor aritmii letale implică efectuarea SEF la anumite categorii de bolnavi selectate pe baza activităților profesionale sau a unui stil de viață cu risc inacceptabil. Acestea permit confirmarea diagnosticului pentru aritmiile înregistrate anterior, stabilirea modului lor de inițiere, măsurarea PRE a căii accesorii, localizarea fascicului accesoriu și stabilirea indicațiilor terapeutice.

Tratament: bolnavii asimptomatici cu preexcitație intermitentă nu necesită tratament. De asemenea, tratamentul nu este necesar nici în sindromul WPW cu preexcitație intermitentă și scurte atacuri de tahicardie reciprocă bine tolerate și autolimitate sau oprite prin manevre vagale.

Conduita terapeutică empirică este acceptată în două situații: 1) bolnavii cu WPW și tahicardie simptomatică tratați de medicul pediatru înainte ca aceștia să se adreseze unui centru specializat de cardiologie; 2) la bolnavii cu risc de moarte subită demonstrat redus, care prezintă tahicardie reciprocă netratată anterior. Cele mai utilizate AAR sunt cele care reduc conducerea în NAV, beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu.

AAR din clasa Ic sunt de asemenea acceptate (în special flecainida), întrucât deprimă conducerea pe calea accesorie și suprimă extrasistolele.

Dacă riscul de moarte subită este necunoscut și trebuie ales un tratament (fără SEF), acesta va fi ales din clasele Ic și III. Pentru bolnavii fără o cardiopatie organică vor fi preferate AAR din clasa Ic, deoarece acțiunea inotrop negativă și efectele proaritmice sunt ne semnificative clinic, pe când utilizarea amiodaronei pe termen lung are efecte adverse redutabile. În cazurile cu disfuncție ventriculară stângă va fi totuși preferată amiodarona.

Glicozidii digitali sunt categoric contraindicați la bolnavii fără evaluarea riscului de moarte subită, deoarece blochează joncțiunea AV prin acțiune vagală și cresc viteza de conducere în fasciculul accesoriu, putând precipita fibrilația ventriculară. Verapamilul este, de asemenea, contraindicat la aceeași categorie de bolnavi.

În perspectivă, se preconizează efectuarea SEF în vederea ablației prin cateter la bolnavii cu risc crescut de moarte subită demonstrat și la cei cu tahicardii refractare la tratamentul cu AAR. Ablația prin radiofrecvență este metoda de primă alegere la bolnavii cu tahicardie simptomatică, chiar dacă simptomele sunt controlate cu AAR. Ablația chirurgicală are indicație numai în rarele cazuri în care ablația prin cateter nu a dat rezultate.

Sindromul de QT lung

Sindromul de QT lung (SQTL) este definit ca o tulburare a fazei de repolarizare a potențialului de acțiune, în care intervalul QTc¹ este considerat patologic prelungit la valori de peste 0,45 s în primele 6 luni de viață și peste 0,44 s după această vârstă.

$$^1 QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Prelungirea QT este importantă deoarece purtătorii acestei anomalii devin vulnerabili la „torsada vârfurilor“ („torsades des pointes“), o aritmie severă cu pierderea bruscă a conștienței (sincopă) și moarte subită.

Etiologie: există forme genetice și forme dobândite. Formele genetice sunt reprezentate de: 1) sindromul Jervell și Lange-Nielsen (SJLN) cu transmitere autozomal recesivă, în care QT lung se asociază cu surditate congenitală; 2) sindromul Romano-Ward (SRW), cu transmitere autozomal dominantă, fără nici o altă anomalie fenotipică. Aceste sindroame sunt provocate de mutații ale genelor care controlează formarea potențialului de acțiune cardiac. Ele codifică proteinele care formează canale ionice la nivelul membranei celulare străbătute de fluxurile de sodiu și de potasiu. Disfuncția acestor canale prelungește repolarizarea potențialului de acțiune conducând la apariția QTL pe ECG și la riscul de aritmie prin postpotențiale precoce.

Formele dobândite sunt determinate în principal de medicamente (tabelul 9.V).

TABELUL 9.V

**MEDICAMENTE ȘI SUBSTANȚE
CARE PRELUNGESC INTERVALUL QT¹**

Clasa	DCI
Anestezice antiaritmice	Adrenalină
Antihistaminice	Terfenadină Astemizol Difenhidramină
Antibiotice și/sau chimioterapice	Eritromicină Ampicilină Cotrimoxazol Pentamidină
Medicamente cardioactive	Chinidină Procainamidă Disopiramidă Sotalol Amiodaronă Bepiridil
Hipolipemiante	Probucol
Medicație pentru boli gastrointestinale	Cisaprid
Antifungice	Ketoconazol Fluconazol Itraconazol
Psihotropice	Amitriptilină Fenotiazine Haloperidol Pimozide Risperidone

Hipnotic	Cloralhidrat
Antracicline	Doxorubicină
Anorexigene	Prenilamine

¹ Pierderile de potasiu și patologia intracraniană (hemoragia subarahnoidiană, traumatisme cerebrale, encefalite etc.) se asociază de asemenea în QT lung.

Tablou clinic: principalele manifestări, care apar la o treime din cazuri, sunt sincopile și moartea subită. Sincopile apar de regulă în cursul efortului fizic sau cu ocazia unor emoții puternice, cum ar fi stările de furie, teamă sau spaimă. Moartea subită poate apărea însă și în somn sau la trezirea din somn, după cum sincopa poate apărea și la 1-2 minute după efort și nu neapărat chiar în timpul acestuia. În două treimi din cazuri bolnavii au avut una sau două atacuri sincopale în copilărie și apoi nu au mai prezentat nici unul. Alții, după un număr de ani, pot avea mai multe episoade. Simptomele pot apărea precoce, din primele zile sau săptămâni de viață, sau tardiv, la vârsta mijlocie a adultului. Cel mai frecvent apar însă în preadolescență și adolescență, în medie la 8 ani la băieți și la 14 ani la fete.

Incidența SQT pare a fi subestimată (1:50 000 în S.U.A.), dar diagnosticul va fi suspectat la toți copiii cu sincopă inexplicabilă sau cu stop cardiac și la toți membrii familiilor cu moarte subită la vârste mici.

Genetică și electrofiziologie: repolarizarea membranei (revenirea la potențialul de repaus) este atribuită curentului exterior rectificator de potasiu, compus de fapt din doi curenți distincți: unul rapid activat (I_{Kr}) și altul lent activat (I_{Ks}). Aceștia sunt ținta AAR din clasa a III-a. Repolarizarea întârziată provoacă QTL și predispune la aritmii.

SQT este determinat de mutația a patru gene identificate:

1) KVLQT1 (QTL1, 11p 15,5) furnizează cea mai frecventă formă (60%), proteina sa fiind o componentă importantă a curentului exterior I_{Ks};

2) HERG (QTL2, 7q35-37), produsul său realizează I_{Kr} și apare în 30% din cazuri;

3) SCN5A (QTL3, 3p21-24), a cărei proteină este implicată în realizarea curentului de sodiu care provoacă depolarizarea celulei; apare în 10% din cazuri;

4) KCNE1 (QTL5, 21q22,1), contribuie împreună cu KVLQT1 la formarea canalului pentru I_{Ks}.

Gena pentru locusul patru (QTL4, 4q25-27) nu a fost încă identificată.

Determinarea mecanismelor moleculare ale SQTl poate explica variabilitatea răspunsului la tratament. Apar astfel două ținte pentru tratament: „trigger”-ul și substratul. De exemplu, este posibil ca beta-blocanțele să inhibe mecanismele de declanșare a aritmiei, pe când mexiletina să altereze substratul care determină boala, prin corectarea funcționării anormale a canalelor ionice.

Sindromul Jervell și Lange-Nielsen apare când ambii părinți au gene KVQTL1 sau KCNE1 anormale (copiii afectați vor fi homozigoți în 25% din cazuri și heterozigoți în 50%). Heterozigoții vor avea sindrom Romano-Ward, pentru apariția surdității fiind necesară prezența în doză dublă a genei mutante.

Diagnosticul, susținut pe baza intervalului QT prelungit cu ocazia efectuării ECG (fig. 9.55), este posibil la 60-70% dintre bolnavi. La 30-40% dintre cei cu SQTl, intervalul QT este normal sau la limita superioară a normalului. Alte mijloace utile: examinarea altor ECG-uri de la același bolnav; examinarea ECG la părinți și la frați, ECG la efort; ECG-Holter.

Tratament: toți bolnavii simptomatici ar trebui să primească tratament, de regulă cu beta-blocante, în scopul remiterii simptomelor. SQTl de tip SCN5A pot fi în viitor tratați cu AAR care acționează asu-

pra canalului sodic, cum ar fi, de exemplu, mexiletina, care scurtează intervalul QT. Sunt însă necesare studii care să confirme eficacitatea în prevenirea simptomelor și a morții subite. Oricum, toți purtătorii SQTl ar trebui tratați chiar în absența simptomelor, deoarece moartea subită poate fi prima manifestare a bolii. Ei ar trebui să evite hipopotasemia (diuretice, vărsături, diaree) și medicamentele care prelungesc QT. În caz de eșec, după folosirea medicației beta-blocante se poate recurge la alte AAR (cele din clasele Ic și III prelungesc intervalul QT!), la un defibrilator implantabil sau la simpatectomia cervicotoracică stângă.

Torsada vârfurilor va beneficia de administrarea i.v. a sulfatului de magneziu în doză de 25 mg/kg, timp de 10-15 min. Bolnavii cu SQTl nu vor participa la competiții sportive, simptomele putând fi declanșate de efort și/sau de emoții, iar familia și prietenii vor trebui informați și instruiți asupra riscului de sincopă.

Displazia aritmogenă a ventriculului drept

Displazia aritmogenă a ventriculului drept (cardiomiopatia ventriculară dreaptă) este o afecțiune de

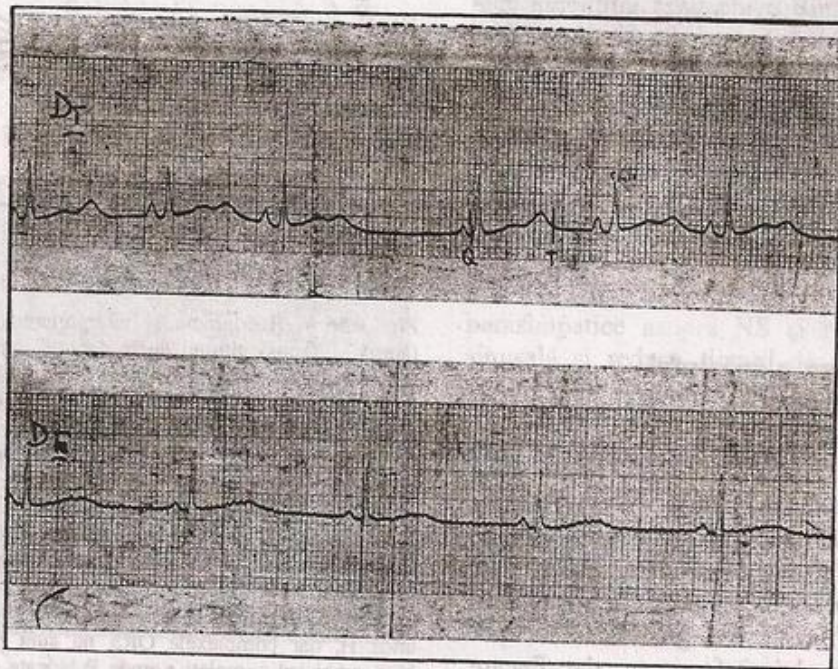


Fig. 9.55 – Sindromul QT lung. QTc 0,58 s la o oră după un atac de tahicardie ventriculară.

cauză necunoscută asociată cu aritmii ventriculare severe (tahicardie ventriculară, extrasistole ventriculare) și moartea subită. Descrisă de Fontaine (1977), ea este similară bolii Uhl (1952) și se întâlnește mai ales la copii și tineri. Există cazuri cu transmitere autozomal dominantă dovedită.

Clinic, adesea examenul fizic este normal. Cea mai frecventă tulburare de ritm este tahicardia ventriculară recurentă cu aspect BRS (origine ventriculară dreaptă). De asemenea, se întâlnesc extrasistole ventriculare, frecvent bigeminate. Bolnavii pot fi simptomatici (palpitații, sincopă) sau asimptomatici până în momentul morții subite prin fibrilație ventriculară.

ECG: bloc de ramură dreaptă (în RS); tulburări de repolarizare ventriculară (unde T inversate, potențiale tardive); TV cu aspect de BRS sau EsV (idem).

Tahicardia ventriculară poate fi reproducă în 88% din cazuri prin perfuzia cu izoprenalină (8-30 μ g) sau prin stimulare electrică programată sugerând un mecanism de reintrare.

Echocardiografia, angiografia cu radionuclid și rezonanța magnetică nucleară demonstrează extrema dilatație și disfuncția VD (hipochinezie sau dischinezie difuză).

Biopsia endomiocardică evidențiază infiltrarea grasă și fibroza miocardului, hipertrofia și degenerescența miofibrilară.

Tratamentul vizează controlul sau profilaxia medicamentoasă a aritmiilor, care sunt rezistente la aproape toate AAR cunoscute, singurul acceptat pentru eficiența sa mai bună fiind amiodarona. În cazurile rebele se poate încerca ablația prin cateter sau excizia endocardică.

• Tulburări de conducere a impulsului (blocurile atrioventriculare)

Conducerea AV este reprezentată de intervalul PR care include conducerea în atriu, NAV, fasciculul His sau sistemul His-Purkinje. Blocurile AV se clasifică de regulă în cele trei tipuri (BAV de gradele I, II și III), deși există aspecte particulare neincluse în acestea. Aceste trei grade de bloc pot reprezenta progresia aceluiași fenomen, dar fiecare dintre ele poate exista independent.

Blocul AV de gradul I

Se caracterizează prin alungirea intervalului PR dincolo de limitele normale stabilite în funcție de vârstă și frecvența cardiacă.

BAV I se datorează rareori numai întârzierii influxului în atriu drept, caracterizată prin alungirea intervalului PA (fig. 9.56). Cel mai frecvent, retardul are loc la nivelul NAV și se traduce prin prelungirea intervalului AH (> 120 ms) în prezența unui interval HV normal (35-55 ms). Puech și Grolleau evidențiază această eventualitate în 87% din cazurile de BAV I cu complexe QRS înguste. Alungirea izolată a HV într-un BAV I este rară. Se asociază de regulă cu un bloc de ramură dreaptă sau stângă. Uneori, alungirea PR se datorează unui bloc intrahisian, traducându-se printr-o dedublare a fasciculu-

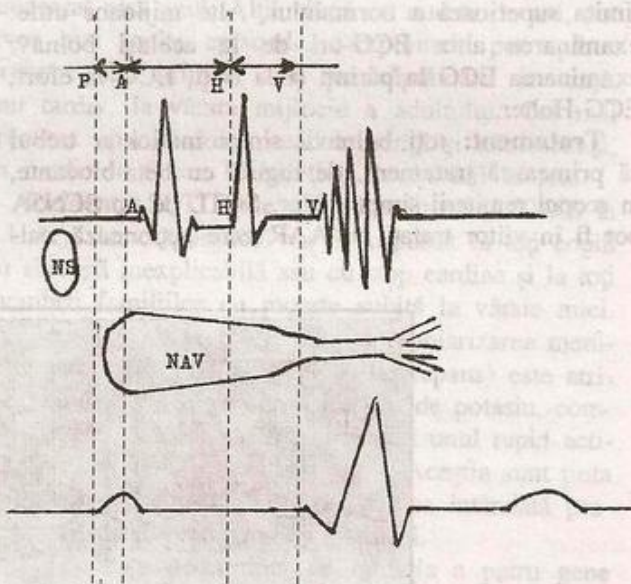


Fig. 9.56 - Hisiograma și interpretarea sa. 1) Intervalul AH (aprox. 120 ms), timpul de la debutul depolarizării atriale până la începutul vârfului t. His. AH prelungit: bloc parțial suprahisian. 2) Intervalul HV (aprox. 50 ms, limita superioară a nivelului = 55-60 ms) reprezintă timpul de la vârful t. His la începutul depolarizării ventriculare. HV prelungit: bloc parțial subhisian. 3) AV (este de fapt PR). 4) PA, timpul de conducere intraatrială (sinodal): • dedublarea deflexiunii hisiene (H-H₁) mai mare de 25 ms: bloc parțial intrahisian; • unde P blocate neurmăte de unde H: bloc suprahisian complet; • unde P blocate, urmate de unde H, dar complexele QRS nu sunt precedate de unde H: bloc subhisian complet; • unde P blocate, urmate de unde H, dar complexele QRS sunt precedate de unde H: bloc subhisian complet; • unde P blocate de unde H și complexele QRS sunt precedate de unde H₁: bloc intrahisian complet.

lui His (H_1-H_2), cu alungirea intervalului HV sau printr-o alungire a duratei potențialului hisian H (peste 20 ms) sau prin prelungirea intervalului HV în prezența unui complex QRS normal. Un PR considerabil prelungit (> 250 ms) comportă aproape constant o prelungire a intervalului AH, izolată sau asociată unui bloc infranodal (vezi fig. 9.53).

Blocul AV de gradul II

Cuprinde două tipuri: *Wenckebach* (caracterizat prin alungirea PR înaintea undei P blocate, fenomenul Wenckebach). Alungirea progresivă a RR realizează aspectul tipic cu scurtarea intervalelor PR. Acest tip de bloc se mai numește *Mobitz I*. *Tipul Mobitz II* se caracterizează prin fixitatea intervalului PR al complexelor precedând unda P blocată, fie că PR-ul este normal, fie că este prelungit.

- **Blocul AV de gradul II tip I (Wenckebach).** Corespunde, după sediul său, la trei aspecte endocavitare diferite: a) în marea majoritate a cazurilor sediul blocului este la nivelul NAV. O alungire progresivă a intervalului AH precedă unda A blocată la nivelul NAV și atunci nu este urmată de o deflexiune hisiană. Uneori, diagnosticul este dificil deoarece perioadele Wenckebach sunt lungi (fig. 9.57). Complexele QRS pot fi largi. b) Fenomenul Wenckebach poate avea sediul la nivelul fasciculusului His, cu prelungirea progresivă H_1-H_2 și o undă A blocată după H, deci la nivelul fasciculusului His (leziuni avansate în interiorul fasciculusului His, așa

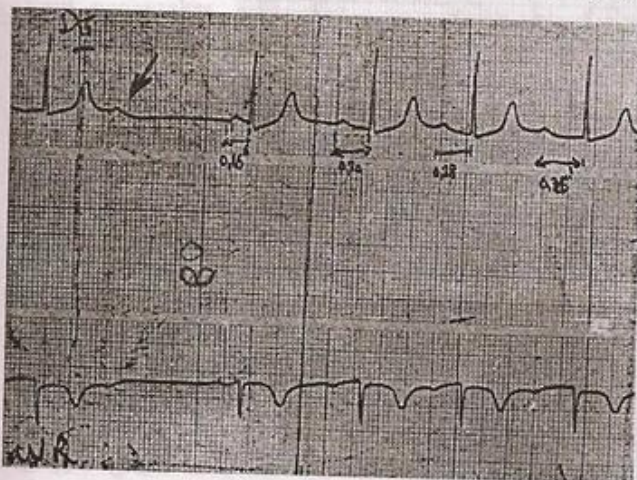


Fig. 9.57 - Bloc AV gradul II, tip 1 (Wenckebach). Săgeata indică unda P blocată, urmată de intervalul PR cel mai scurt.

cum o probează adesea BRS asociat). c) Sediul la nivelul sistemului His-Purkinje¹, cu alungirea progresivă a HV, terminându-se printr-o undă P blocată între His și unda V.

- **Blocul AV gradul II tip II (Mobitz II).** Unda P blocată (fig. 9.58) nu mai este anunțată de alungirea intervalului PR și corespunde de regulă unei A pe hisiogramă, urmată de o deflexiune hisiană. Blocul este prin urmare infrahisian (în 65% din cazuri). În 35% din cazuri blocul se situează la nivelul fasciculusului His. Complexele QRS sunt de obicei largi, ca în blocurile majore de ramură.

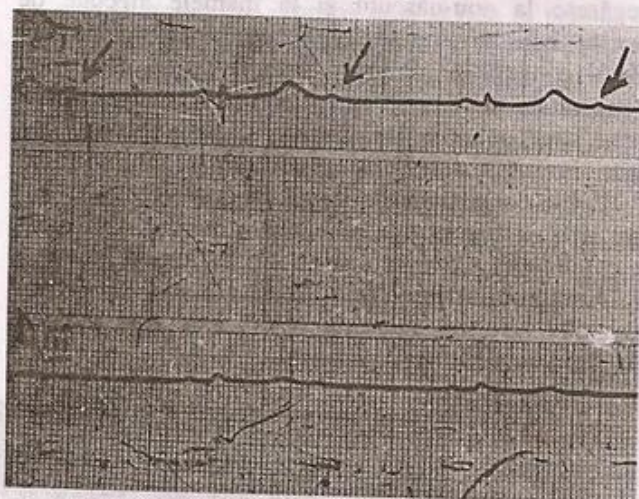


Fig. 9.58 - Bloc AV gradul II, tip 2 (unde P blocate 2:1).

Clinic, dacă perioadele de asistolie ventriculară sunt lungi, pot apărea manifestări de hipoxemie cerebrală (atacurile Adams-Stokes).

Tratamentul în formele acute vizează ameliorarea conducerii AV prin administrarea de atropină sau de izoproterenol. Atropina blochează efectele parasimpatice asupra NS și NAV, crește frecvența sinusală și reduce timpul de conducere AV.

Blocul AV de gradul III (complet)

Reprezintă întreruperea totală a conducerii impulsurilor atriale la ventricule, astfel încât atriogramele și ventriculogramele sunt total independente, acestea din urmă fiind prin definiție mai lente. Ritmul ven-

¹ Fenomen foarte rar, asociat cu BRS.

tricular se formează sub nivelul leziunii. Întreruperea anatomică poate fi situată la fiecare dintre cele trei etaje: între atriu și NAV; la nivelul fascicului lui His; la nivelul ramurilor.

- **Blocul AV de gradul III congenital** apare cu o incidență de 1:20 000-25 000 nașteri și reprezintă între 3 și 5% din blocurile AV (BAV). Poate fi primitiv sau asociat cu o cardiopatie congenitală. S-au constatat forme familiale. Cel mai frecvent a fost semnalată apariția la mamele bolnave de LES, artrită reumatoidă, dermatomiozită sau sindrom Sjögren. Anticorpii anti-SSA/RO și anti-SSBLa se regăsesc la nou-născuții și la mamele afectate de aceste boli autoimune, care furnizează $\approx 70\%$ din BAV congenitale. Practic, toate BAV de grad înalt congenitale neasociate cu malformații congenitale de cord sunt imunologice, transferul de anticorpi materni lezând sistemul de conducere al fătului.

Bolile congenitale de inimă asociate cu BAV gradul III sunt transpoziția corectată a marilor vase, ventriculul unic, DSV sau DSA tip ostium primum.

Anatomopatologic se constată absența zonei tranziționale AN sau agenezia NAV, care este înlocuit de fibroză și de țesut adipos.

Diagnosticul poate fi stabilit prenatal pe baza constatării unei bradicardii, prin auscultație, și a examenului ecografic, prin observarea mișcării valvei mitrale care se închide și se deschide mai frecvent decât se contractă ventriculul stâng. De asemenea, se poate depista prezența unui hidrops fetal. Diagnosticul poate fi stabilit la naștere (30% în prima săptămână de viață) sau în copilărie, situație în care este considerat de asemenea congenital, deoarece foarte rar este disponibilă o ECG la naștere sau în primii ani de viață. Criteriile de diagnostic sunt: pulsul rar (bradicardia) la o vârstă mică; BAV prezent pe ECG (cu disociație atrioventriculară) (fig. 9.59), absența unui proces infecțios care ar fi putut conduce la un BAV dobândit.

ECG-Holter (tulburări de ritm ventriculare, alungirea QT, asistolia), testele de efort (gradul de bloc nu se schimbă în BAV complet), examenul ecografic și SEF pot completa evaluarea finală.

Evoluția poate fi mult timp asimptomatică, BAV congenital de gradul III nefiind, pentru majoritatea autorilor, o indicație sistematică de stimulare permanentă. De regulă este stabil și bine tolerat până la vârsta de 30-40 ani. Riscuri mai mari de deces apar la frecvențe ventriculare sub 50/mn înaintea vârstei

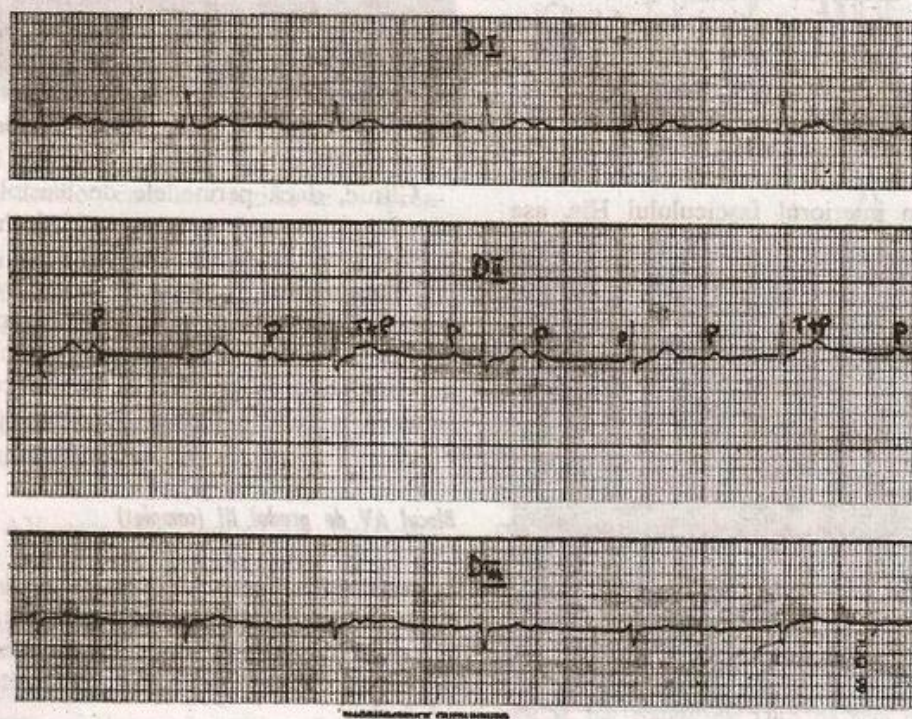


Fig. 9.59 - Bloc AV gradul III (complet). Disociație atrioventriculară.

de 2 ani, sub 45/min între 2 și 4 ani și sub 40/min după vârsta de 4 ani. Majoritatea deceselor apar în primul an de viață (10-33%), după această vârstă mortalitatea fiind redusă până la vârsta adultă, când se înregistrează o nouă tendință de creștere a acesteia.

Tratamentul prenatal este controversat și trebuie rezervat cazurilor cu risc vital pentru făt: plasmăfereză, corticoterapie, digoxin asociat cu terbutalină și furosemid în cazurile de hidrops fetal. Pacing-ul cardiac este indicat în: BAV III simptomatic (sincope, insuficiență cardiacă; AV foarte joase (vezi mai sus); BAV cu complexe QRS largi (infrahisian, cu frecvențe ventriculare joase)); aritmii ventriculare severe; intoleranță la efort. Malformațiile congenitale de cord asociate vor fi corectate conform indicațiilor curente.

– **Blocul AV de gradul III dobândit** poate fi de etiologie inflamatorie (RAA), infecțioasă (miocardite, endocardite, abcese miocardice), toxic-medicamentoasă (cu alungirea QT), tumorală, postoperatorie (în intervențiile care afectează septul interventricular) etc. Sindromul Kearns-Sayer (oftalmoplegia externă, retinita pigmentară degenerativă și miopatia mitocondrială) se asociază de asemenea cu BAV gradul III.

Tabloul clinic este variabil, de la bolnavi asimptomatici, la prezența de fatigabilitate (testul de efort), palpitații, sincope, insuficiență cardiacă congestivă. Crizele Adams-Stokes și bradicardia severă (vezi mai sus) sunt predictive pentru necesitatea instalării unui pacemaker.

ECG: absența oricărei relații normale între unde P și complexe QRS (disociația atrioventriculară); AA: 110-140/min, AV: 50-80/min. Pacemakerul atrial poate fi situat în nodul sinusal, în NAV (joncțional) sau ectopic atrial (flutter atrial, fibrilație atrială sau tahicardie atrială). Pacemakerul ventricular este de regulă situat imediat sub nivelul blocului, la nivelul fasciculului His sau al ramurilor sale. Ritmul idioventricular este cu atât mai rapid și mai stabil cu cât este mai aproape de fasciculul His: 40-60/min la nivelul fasciculului His și sub 40/min la nivelul ramurilor, cu complexe QRS largi.

Testul de efort distinge bolnavii care își pot crește AV (până la 100/min) cu bloc probabil deasupra fasciculului His, de cei cu toleranță slabă la care nu apare creșterea frecvenței cardiace. În plus, pre-

zența aritmiilor ventriculare în timpul efortului fizic crește riscul de moarte subită.

SEF se indică numai în perspectiva instalării unui pacemaker.

• Aritmii cardiace postoperatorii în boli congenitale de cord

Intervențiile chirurgicale pentru corectarea malformațiilor congenitale de cord se fac în prezent la o vârstă considerabil mai mică decât în urmă cu 10-20 ani. Astfel, pentru evitarea hipoxemiei cronice și a suprasarcinii cronice prin volum și presiune, care conduce la disfuncție ventriculară și la dezvoltarea substratului aritmogen, vârsta la care sunt operate tetralogia Fallot, canalul atrioventricular comun, transpoziția marilor artere și chiar anomaliile complexe din ventriculul unic, a coborât continuu. Progresele apărute în domeniul cardioplegiei, hipotermiei și reperfuziei au contribuit la reducerea impactului operațiilor pe cord deschis asupra performanțelor miocardului și ale electrofiziologiei cardiace.

Pe de altă parte, procentajul crescut al supraviețuitorilor permite ca factorii aritmogeni (hemodinamica alterată, cicatricele postoperatorii, vârsta în momentul intervenției, influența pubertății și a sistemului nervos vegetativ) să joace un rol specific în timp în geneza aritmiilor postoperatorii.

Aritmii postoperatorii precoce

Modificări postoperatorii ale ECG de repaus. Acestea apar precoce, ca rezultat al intervenției chirurgicale în lezarea NS: modificări ale frecvenței sinusale și morfologiei undei P; bradicardia sinusală (DSA în special de tip sinus venos și defectele septale atrioventriculare, tehnicile Mustard și Senning pentru transpoziția marilor artere etc.). Intervențiile atriale complexe pot conduce la prelungirea conducerii intraatriale prin lezarea sau întreruperea căilor de conducere normale. Afectarea NAV poate provoca prelungirea PR sau blocuri AV (corecția DSV izolat sau în cadrul unor malformații cardiace complexe). Lezarea căii lente a NAV (intervenții asupra inelului tricuspidei și joncțiunii AV) conduce la persistența exclusivă a căii rapide, având ca rezultat o PRE anterogradă relativ lungă a NAV, cu apariția

BAV gradul III tip Wenckebach. Alte modificări: BRD (DSV, CAV, tetralogia Fallot etc.); hemiblocul anterosuperior (tetralogia Fallot).

– **Tahiaritmiile atriale precoce:**

Tahicardia atrială apare în prima sau a doua zi după operația Fontan, cu o alură atrială de 160-220/min. Mecanismul ectopic este sugerat de suprimarea tranzitorie prin overdrive pacing, absența răspunsului la cardioversie și prezența fenomenului de încălzire a focarului. Persistă 1-2 zile și necesită tratament precoce instituit cu digoxin i.v. De asemenea, amiodarona i.v. sau pe sonda nazogastrică în doză de încărcare de 15 mg/kg/zi poate fi eficientă.

Flutterul atrial apare mai frecvent ca aritmie postoperatorie tardivă. Apariția sa precoce este posibilă după tehnicile Mustard sau Senning, operația Fontan și după corecția defectelor septale, a anomaliei Ebstein, după transplantul cardiac etc., uneori fiind dificil de diferențiat de tahicardia atrială.

Tratamentul său constă în conversie electrică (1-2 jouli/kg), overdrive pacing prin intermediul electrodului transtoracic sau prin cateter esofagian, cu 20-40 băta/min mai mult decât frecvența flutterului. Controlul medicamentos poate fi obținut cu digoxin i.v. sau cu amiodaronă i.v. sau pe sondă nazogastrică. AAR din clasa Ic sunt contraindicate la bolnavii cu FIA și anomalii cardiace (peste 50% din cazurile tratate cu flecainidă și propafenonă prezintă stop cardiac sau moarte subită).

– **Blocul AV de gradul III precoce** apare mai frecvent după corecția DSV, defectelor septale atrio-ventriculare, L-transpoziției și după intervențiile care implică aria subaortică. Postoperator se instituie un pacing epicardic transtoracic temporar, ca parte integrantă a actului operator. În general se așteaptă 10-14 zile pentru a se constata revenirea la conducerea AV normală. Reluarea acesteia poate fi instabilă. Alegerea tipului de pacemaker de către cardiologi și chirurghi pare a favoriza tipul dublu cameral (DDD).

– **Tahicardia joncțională ectopică (JET)** este una din cele mai severe aritmii postoperatorii precoce (potențial letală) la copii. Apare în primele 1-2 zile după intervențiile pentru transpoziția marilor artere, DSV, canalul AV, tetralogia Fallot și după operația Fontan.

Există disociație AV, frecvența ventriculară variind între 160-260/min cu complexe QRS înguste. Complexele QRS largi denotă o conducere aberantă și fac dificilă diferențierea de tahicardia ventriculară.

Tratamentul constă în administrarea digoxinei i.v. Amiodarona poate fi salvatoare de viață. Agenții beta-blocanți și blocantele de calciu deprimă contractilitatea miocardică postoperatorie, nefiind considerate de beneficiu. Pacing-ul atrial prin intermediul electrodului epicardic sau prin cateterul transesofagian poate fi aplicat în caz de eșec. JET este reversibilă în 48-72 ore. În cazurile rebele poate deveni necesară ablația fasciculului His.

– **Aritmiile ventriculare precoce** sunt rare la copii. Ele apar la bolnavii cu disfuncție miocardică sau cu ventriculele foarte îngroșate supuse intervențiilor pentru corectarea originii anormale a coronarelor, rezecții ventriculare întinse (DSV, CMP obstructive).

Aritmii postoperatorii tardive

– **Tahicardia atrială tardivă** apare în anii care urmează operației Fontan. Frecvența este variabilă, de la lentă (90-110/min în mecanismul ectopic „incessant”) la rapidă, apropiată FIA lent (160-200/min). Tratamentul AAR constă în administrarea de digoxină, chinidină, amiodaronă sau sotalol. AAR din clasa Ic sunt formal „contraindicate” (Perry, Garson), în special la bolnavii cu cord anormal. Tahicardia atrială tardivă poate beneficia de ablație prin radiofrecvență.

– **Flutterul atrial tardiv** asociat cu bradicardia sinusală apare după operația Mustard, mai mult de 5 ani de la operație, are o frecvență de 200-300/min, cu răspuns ventricular 2:1. Alte intervenții chirurgicale după care poate apărea sunt: DSA, chirurgia valvelor AV (anuloplastie, înlocuire), tetralogia Fallot în special când există regurgitare tricuspida și dilatație atrială dreaptă, întoarcere venoasă anormală totală sau parțială. În această formă de FIA reducerea frecvenței ventriculare nu reduce riscul de insuficiență cardiacă congestivă, de aceea tratamentul trebuie să elimine flutterul. FIA tardiv are o incidență crescută la bolnavii cu disfuncție concomitentă a NS și bradicardie, tratamentul flutterului agravând bradicardia. De aceea, se utilizează pacemakerii antitahicardie, programabili conform unor algoritmi de terminare a tahicardiei.

Tratamentul cu AAR este frecvent inefficient: digoxin, procainamidă, chinidină, amiodaronă și sotalol. Flecainida și propafenona pot fi contraindicate

(Perry și Garson). Ablajia prin cateter, ablația fasciculului His combinată cu implantarea unui pacemaker și pacemakerii antitahicardie sunt opțiuni în dezvoltare.

– **Tahicardia prin reintrare AV (TRAV)** apare după operațiile Mustard și Senning pentru transpoziția marilor artere. TRAV postoperatorie tardivă are trăsături similare cu TRAV apărută la bolnavii cu cord sănătos. Dacă AAR sunt inefficiente se poate recurge la ablația prin radiofrecvență a căii lente sau a celei rapide.

– **Blocul AV tardiv** necesită implantarea unui pacemaker dublu cameral, endocardic sau epicardic pentru o lungă perioadă de timp (20-50 ani, cu înlocuiri după fiecare 8 ani).

– **Aritmiile ventriculare tardive (AVT):** au fost studiate cel mai bine după operațiile pentru tetralogia Fallot. Ele se manifestă sub forma unor EsV rare și uniforme sau ca tahicardie ventriculară mono- sau polimorfă. Incidența lor postoperatorie în tetralogia Fallot este evaluată între 50 și 80%. Deși nu se cunoaște încă exact implicația în prognosticul bolnavilor, se apreciază că ele contribuie la apariția morții subite tardive. Aceasta apare în 1-7% din cazuri între 7 și 20 ani după intervenția chirurgicală.

Factorii de risc *preoperatori* pentru AVT sunt hipertensiunea ventriculară dreaptă cronică, hipertrofia și hipoxemia sistemică, în timp ce *postoperator* presiunea sistolică în VD mai mare de 60 mmHg, intervențiile tardive și insuficiența pulmonară semnificativă favorizează cel mai mult dezvoltarea unui substrat aritmogen. Ischemia subendocardică și cicatrizarea sunt considerate mecanisme secundare pentru substratul TV.

Moartea subită apare în 1,4% din cazuri și se corelează cu aritmiile ventriculare mai puțin complexe decât TV. În urma studiilor de electrofiziologie s-a constatat că TV nu este inductibilă, ceea ce denotă că acestea nu trebuie efectuate în toate cazurile de AVT și că nici tratamentul preventiv cu AAR nu este justificat de simpla prezență a AVT mai puțin complexe decât TV.

După intervențiile de tip Mustard și Senning trebuie de asemenea evaluată o TV sau o fibrilație ventriculară postoperatorie, ca și la bolnavii cu tetralogie Fallot. AVT mai pot apărea și după intervențiile chirurgicale pentru malformații congenitale în care este implicat VS.

Tratamentul AVT, atunci când este indicat, constă în administrarea de AAR Ib (mexiletină, fenitoină) ca medicație de prima linie, în timp ce beta-blocantele, amiodarona și sotalolul sunt considerate AAR de a doua linie. AAR Ic ar trebui evitate, flecainida și propafenona fiind creditate cu un risc de moarte subită de 4%.

Bolnavii cu sincope apărute după operația pentru tetralogia Fallot trebuie evaluați pentru TV, FIA, BAV complet paroxistic și sincopă vasodepresoare.

Tratamentul preventiv postoperator ar trebui programat bolnavilor cu EsV monomorfe frecvente (peste 10/oră), EsV polimorfe, EsV sub formă de dublete, TV în repaus sau după efort și TV inductibilă în cursul SEF.

Mortalitatea subită tardivă a diminuat considerabil (1%) după aplicarea corecțiilor chirurgicale precoce prin evitarea fibrozei tardive a VD. (Corecția tetralogiei Fallot la vârsta de 7 luni a redus incidența AVT la 1,1% la 5 ani de la intervenție.)

Bibliografie selectivă

- ALIOT E: Torsades des pointes et syndromes du QT long. Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 193-206.
- BRECHENMACHER C.: Anatomie et histologie des voies de conduction, Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 9-15.
- BRICKER J.T., McNAMARA G.D.: Paediatric Cardiology. London, 1988, p. 62-98.
- CALLANS J.D., JOSEPHSON M.E.: Ventricular Tachycardias in the Setting of Coronary Artery Disease. In Zipes & Jalife: Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. 1995.
- CHUNG K.E.: Principles of cardiac arrhythmias. Williams & Wilkins, Baltimore, London, 1992.
- CIOFU CARMEN, IAGĂRU N., ANCA I., PĂTRUȚ M., BUTUȘINĂ M.: Evaluation of postoperative short-term outcomes in infants and children with congenital heart disease. Turk. VIth Balkan pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Congress, 1998; 40 (supl.).
- DILDY G.A., LOUCKS C.A., CLARK S.L.: Intrapartum fetal pulse oximetry in the presence of fetal cardiac arrhythmia. Am. Obstet. Gynecol. 1993 (Dec); 169(6): 1609-11.
- DJIANE P., DEHARO J.C., PANAGIDES D.: La stimulation transoesophagienne. Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 71-76.
- FISH F., BENSON W. JR.: Disorders of cardiac rhythm and conduction. In Moss & Adams: Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, ed. a 5-a. Vol. II. 1995.
- GANZ I.L., FRIEDMAN L.P.: Supraventricular tachycardia. New Engl. J. Med. 1995; 331(3): 162-170.
- GILLETTE C.P., GARSON Jr. A., CRAWFORD F., ROSS B., ZEIGLER V., BUCKLES D.: Dysrhythmias. In: Moss' Heart

- Disease in Infants, Children and Adolescents, ed. a 4-a. Williams & Wilkins, 1989, p. 925-940.
- GOLDMAN M.: Principles of Clinical Electrocardiography, ed. a 10-a. Lange, 1979.
- IAGĂRU N., CIOFU CARMEN: A meta-analytic review of the curative and preventive treatment of supraventricular tachycardia in children. Turk. Pediatr. VIth Balkan Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery Congress, 1998; 40 (supl.).
- IAGĂRU N.: Aritmii cardiace la copil (particularități clinice și terapeutice). Teză de Doctorat, UMF „C. Davila”, 1992.
- IAGĂRU N.: Flutterul atrial perinatal. Med. modernă 1997; 4(6): 308-310.
- IOAN AL.: Tulburări de ritm și de conducere. Medicina Internă. Vol. II. Edit. Medicală, 1996, p. 11-136.
- IONESCU D.D.: Cercetări privind evaluarea potențialului aritmogen la bolnavi cu sindrom WPW. Teză de Doctorat, UMF „C. Davila”, București, 1998.
- LÉVY S.: Les blocs auriculo-ventriculaires, Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 131-140.
- MEDVEDOWSKY J.L., BARNAY C., PISAPIA A.: Extrasystoles ventriculaires, Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 165-172.
- OMMEN R.S., OVELL A.J., STANTON M. S.: Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. New Engl. J. Med. 1997 (May); 336(20): 1429-1434.
- PERRY C.J., GARSON A. Jr.: Arrhythmias following Surgery for Congenital Heart Disease. In: Zipes and Jalife's Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. 1995, p. 838-849.
- PRUITT W.A.: Cardiac arrhythmias. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed a 15-a. Behrman, Kliegman, Arvin, 1996, p. 1335-1343.
- SCAGLIOTTI D., DEAL J.B.: Benign cardiac arrhythmias in the newborn. In: Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, ed. a 5-a. Williams & Wilkins, 1995.
- TILL J., WREN C.: Atrial flutter in the fetus and young infant: an association with accessory connections. Br. Heart J. 1992 (Jan); 67(1): 80-3.
- VAN ENGELN A. D., WEUTENS O., BRENNER J. I., KLEINMAN C. S., COPEL J. A., STOUTENBEEK P., MEIJBOOM E. J.: Management outcome and follow - up fetal tachycardia. J. Am. Coll. Cardiol. 1994 (Nov.); 24(5): 1371-5.
- WALDO L.A.: Atrial Flutter: mechanisms, Clinical features and management in cardiac electrophysiology. In: Zipes & Jalife, Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. W.B. Saunders Co., 1995, p. 666-681.
- WALSH P.E.: Acute management of cardiac arrhythmias. In: Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 176-178.
- WOLNIK B., YÜSEK - APAK M., DINDAR A., CANTEZ T.: Molecular Diagnosis - the Long QT Syndrome. Center of molecular cardiac arrhythmia. Inst. Child Health & Istanbul Medical Faculty, 1998 (Nov.).
- YEE R., KLEIN G.J., GUIRAUDON G.M.: The Wolff - Parkinson - White Syndrome. In Zipes & Jalife: Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. 1995, p. 1199-1213.
- *** The search for novel antiarrhythmic strategies. Eur. Heart J. 1998; 19: 1178-1196.

SINCOPA VASODEPRESOARE (VASOVAGALĂ)

Nicolae Iagăru

Definiție: sincopa reprezintă o pierdere bruscă și tranzitorie a stării de conștiință și a funcțiilor vitale spontan reversibilă, asociată cu pierderea tonusului postural, fără a necesita resuscitare specifică chimică sau electrică.

Deși este considerată o problemă obișnuită la orice vârstă, incidența sincopelor la copil este necunoscută. Se estimează însă că aceasta ar fi similară cu cea a adulților tineri, între 12 și 48% (W. N. Kapoor). Atunci când este recurentă și inexplicabilă, sincopa devine dramatică, provocând bolnavului, familiei, personalului școlar și medical un mare grad de anxietate și panică. În plus, bolnavii cu sincopă prezintă riscul producerii unor serioase traumatisme ale feței, membrelor și toracelui. Cea mai gravă prin consecințe este însă sincopa instalată la adolescenții aflați la volan (tabelul 9.VI).

TABELUL 9.VI

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A SINCOPELOR (Brooks și Ruskin)

Sincopă cardiovasculară	Hipotensiunea posturală (hipovolemie)
	Reflexe vegetative anormale („autonome“):
	• Sincopa vasovagală (neurocardiogenă)
	• Sindromul de sensibilitate a sinusului carotidian
	• Sincopă conjuncturală (tuse, deglutiție, micțiune)
Sincopă cardiovasculară	Sincopă prin mecanisme cardiace:
	• Cauze mecanice:
	– Obstrucția căii de ieșire a VS, VD
	– HTP
	– Pericardită constrictivă
Sincopă cardiovasculară	– Șunturi stânga-dreapta etc.
	Sincopă prin aritmii cardiace și/sau tulburări de conducere:
	• Bradiaritmii:
	– Disfuncția nodului sinusal
	– BAV
Sincopă cardiovasculară	– Malfuncția pacemakerului
	• Tahiaritmii:
	– Tahiaritmii supraventriculare
	– Tahiaritmii ventriculare
	Alte cauze:
Sincopă cardiovasculară	• Cerebrovasculare:
	– Insuficiența vertebrobazilară
	– Sindromul de furt subclavicular
	• Disecția de aortă

TABELUL 9.VI (continuare)

Sincope de cauză extracardiacă	Cauze metabolice:
	• Hipocapnia de hiperventilație
	• Hipoglicemia etc.
	Cauze neurologice (convulsii)
	Diverse:
	• Hemoragii
	• Reacții de conversie (sincope psihogene)

Fiziopatologie: rolul central în producerea răspunsului vasodepresor este deținut de sistemul nervos vegetativ, atât ca factor declanșator cât și ca efector final al acestuia. Reflexele inhibitorii au ca punct de plecare mecanoreceptorii cardiaci situați în special în pereții inferiori și posteriori ai ventriculului stâng. Acești receptori pot fi stimulați de dilatarea cardiacă, contracția sistolică rapidă și puternică și de anumite substanțe chimice. Stimularea receptorilor conduce la creșterea impulsurilor prin fibrele C nemielinizate către măduvă (centrul vasomotor), cu creșterea activității parasimpatice și diminuarea tonusului simpatic. Stresul postural ortostatic conduce la acumularea sângelui în membrele inferioare, cu reducerea consecutivă a întoarcerii venoase. Răspunsul compensator normal la ridicarea în ortostatism constă în tahicardie reflexă, contracții ventriculare mai puternice și vasoconstricție. La indivizii predispuși la sincopă vasodepresoare, această contracție ventriculară puternică, în condițiile unui ventricul relativ gol, poate activa mecanoreceptorii cardiaci declanșând hipotensiune reflexă, bradicardie sau ambele manifestări. Eliberarea de catecolamine (ca în stările de anxietate, teamă, panică) poate activa de asemenea terminațiile nervoase responsabile de declanșarea acestui reflex prin creșterea contracției ventriculare. Datele echografice Doppler transcraniene au demonstrat că în hipotensiunea progresivă poate apărea de asemenea o intensă și bruscă vasoconstricție cerebrală. Este astfel posibilă existența unui rol reglator central (cerebral), alterările subite ale rezistenței vasculare cerebrale (vasoconstricție) putând fi importante în producerea sincopei vasodepresoare.

Marea majoritate a atacurilor sincopale rezultă din reducerea tranzitorie a fluxului sanguin către regiunile din creier responsabile de păstrarea stării de conștiență (sistemul reticular activator din trunchiul cerebral). Atunci când anoxia acută (cu oprirea inimii) durează 5-15 s apar pierderea conștienței, paloare și relaxare musculară. Dacă anoxia durează peste 15 s apar spasme tonice generalizate și in-conștiență.

Clinică: sincopa vasodepresoare (SVD) se caracterizează prin „căderea” bruscă a tensiunii arteriale, asociată cu tulburări vegetative și umorale exprimate prin semne clinice, cum ar fi paloare, greață, transpirații, midriază, bradicardie, hiperventilație și reducerea diurezei.

Factorii predispozanți pot fi oboseala, ortostatismul prelungit, puncția venoasă, căldura, lucrări dentare, intervenții chirurgicale oftalmologice etc. SVD poate apărea însă fără nici un factor predispozant identificabil. Deși considerată o entitate benignă, SVD se poate solda cu oprirea inimii și moarte subită.

Diagnosticul pozitiv se bazează în mod tradițional pe *anamneză*, *examenul clinic* și *electrocardiogramă*¹. Aceste trei elemente pot identifica multe din cauzele cardiace sau extracardiace: stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică, embolia pulmonară și „sindromul de furt subclavicular”. Frecvent, sunt totuși necesare teste medicale selective de confirmare, deoarece numai la 8% dintre bolnavi au fost întâlnite date certe pentru diagnostic. La restul bolnavilor, sunt considerate decisive *depistarea aritmiilor cardiace*, *testul mesei înclinate*, *evaluarea psihiatrică* etc.

Cele mai cunoscute aritmii cardiace asociate cu sincopa sunt: bradicardia, boala sinusului, tahicardia ventriculară, sindromul de QT lung, fibrilația și flutterul atrial cu alură ventriculară rapidă, tahicardia prin reintrare nodală (AV) și tahicardia supraventriculară la bolnavi cu sindrom WPW.

Anamneza vizează depistarea unor factori precipitanți în corelație cu simptome vegetative (miciunea, tusea, defecația, deglutiția). Sincopa asociată cu simptome de ischemie la nivelul trunchiului cerebral sugerează cauze neurologice: atacuri ischemice, migrena arterială bazilară, sindromul „subcalvian steal”. Pierderea conștienței asociată cu nevralgie de trigemen sau de glosofaringian este cauzată de bradiaritmii sau de un răspuns vasodepresor. Sincopa corelată cu exercițiul fizic sugerează „sindromul de furt subclavicular”, iar cea apărută la rotația sau extensia capului sugerează o sincopă prin sindrom de sinus carotidian. La un copil surd, sincopa apărută la efort sau la emoții sugerează un sindrom de QT prelungit.

¹ Anamneza caracteristică și testul mesei înclinate (pozitiv) sunt considerate suficiente însă pentru diagnosticul modern al SVD.

Examenul fizic are ca scop descoperirea hipotensiunii ortostatice (TA sistolică scade cu minimum 20 mmHg). Semnele cardiovasculare ajută la depistarea stenozei aortice, cardiomiopatiei hipertrofice, hipertensiunii pulmonare, mixoamelor, disecției aortice etc.

Examenul de laborator de rutină sunt foarte rar anormale. Ele confirmă în general prezumția clinică. Până în prezent nu există un „gold standard test”¹ care să determine valoarea monitorizării ambulatorii sau a studiilor electrofiziologice (SEF).

„Index tests” sunt utilizate în formularea diagnosticului complet de sincopă aritmică, dar sensibilitatea și specificitatea lor nu sunt încă definitiv estimate. Ele măsoară performanța ECG, a monitorizării ambulatorii și a studiilor electrofiziologice. ECG prezintă anomalii la aproximativ 50% dintre bolnavii cu sincopă. Testul de efort poate provoca sincopa din tahiaritmiile sau bradiaritmiile apărute în timpul sau după încheierea bruscă a exercițiului.

Monitorizarea de lungă durată a ECG este utilă în demonstrarea relației aritmie-sincopă deoarece, la cei mai mulți bolnavi, simptomele sunt remise în timpul efectuării testelor.

Studiile electrofiziologice sunt „pozitive” cu mult mai mare probabilitate la bolnavii cu o boală de cord cunoscută, care au o funcție ventriculară anormală, ECG și ECG-Holter alterate. În cele mai multe cazuri aritmiile nu provoacă sincope pe durata evaluării electrofiziologice. Semnificația clinică a anumitor anomalii electrofiziologice rămâne dificil de determinat. De regulă, din cauza remisiunii spontane, un singur episod sincopal în prezența unor teste neinvazive normale nu poate justifica investigațiile invazive.

Testul mesei înclinate și evaluarea neuropsihică pot fi utilizate înaintea SEF numai la bolnavii cu mai mult de cinci episoade sincopale în ultimul an, fără evidență de boală organică de inimă.

Testul mesei înclinate (TMI, tilt table test, upright tilt testing etc.) este utilizat pentru monitorizarea bolnavului în poziție ridicată pentru o perioadă limitată, în scopul de a provoca sincopă, bradicardie sau hipotensiune. Izoproterenolul a fost asociat testării pe baza constatării că în SVD concentrațiile circulante și urinare de catecolamine deter-

minate imediat înaintea episodului sincopal au fost evident mai mari decât la subiecții de control.

Rata de provocare a hipotensiunii cu testul mesei înclinate fără administrare de izoproterenol este evaluată diferit în funcție de autori, între 27 și 67% față de 10% la subiecții de control fără sincopă (durata posturii ridicate a fost de 29 ± 19 min).

Utilizarea perfuziei cu izoproterenol în asociere cu testul mesei înclinate ridică la 87% răspunsul hipotensor comparativ cu cel de 11% la subiecții de control (Kapoor).

Se atrage atenția că răspunsul terapeutic va fi diferit la bolnavii cu testul pozitiv cu izoproterenol („izo-dependent”) față de cei cu testul pozitiv fără acesta („izo-independent”). Apariția răspunsului vasodilatator după transplantul cardiac (la bolnavii cu cord denervat) sugerează posibilitatea existenței mai multor mecanisme de pozitivare a testului. De altfel, secvența fenomenelor care conduc la hipotensiune și bradicardie, deși pare paradoxală, ar putea fi o reacție normală care, în anumite circumstanțe, ar putea fi provocată la cea mai mare parte a indivizilor (Samoil și colab.). Prin urmare, testul mesei înclinate nu identifică o patologie de substrat, ci mai degrabă o susceptibilitate exagerată la acest reflex normal.

• *Tehnică:* nu au fost stabilite protocoale optime dar, pe baza studiilor fiziologice, au fost sugerate următoarele condiții: a) înclinare la un unghi minim de 60°; b) unghiul maxim de înclinare să nu depășească 80°; c) menționarea duratei testării; d) utilizarea izoproterenolului.

Se recomandă ca efectuarea testului să se facă dimineața după repausul nocturn, iar medicația cardioactivă sau anticonvulsivantă să fie sistată cu 5 demivieți înaintea testării. Se deschide o cale venoasă, se monitorizează ECG și se determină TA standard (cu tensiometrul). Bolnavul este așezat pe o masă înclinată standard prevăzută cu un susținător pentru picioare. După 15-20 minute de repaus se măsoară AV și TA în condiții bazale. Bolnavul este ridicat apoi la 80° timp de 30 minute și se determină TA din 3 în 3 minute în condiții de monitorizare continuă a ECG. Dacă apar hipotensiune arterială și bradicardie cu reproducerea sincopei, testul este considerat pozitiv. Bolnavul este coborât din poziție înclinată, iar studiul este încheiat prin stabilirea tipului SVD (tabelul 9.VII). Dacă sincopa nu apare, bolnavul este coborât din poziția ini-

¹ Acel test pe baza căruia se stabilește starea reală de boală a pacientului.

țială timp de 10 minute și se începe perfuzia i.v. cu izoproterenol (1 $\mu\text{g}/\text{min}$). La copiii cu greutatea sub 50 kg doza este de 0,015 $\mu\text{g}/\text{min}$. Această tehnică a fost utilizată la copii cu vârstă peste 3 ani, la cei mai mici fiind necesară prezența unui părinte pe durata testării. Se atrage atenția că pot exista teste fals pozitive.

TABELUL 9.VII

**CLASIFICAREA SINCOPEI VASODEPRESOARE
INDUSE VASOVAGAL (CARDIOGENIC)
PRIN TESTUL MESEI ÎNCLINATE
(Vasovagal International Study Investigators)**

Tipul 1 mixt	Alura ventriculară crește inițial la TMI, iar ulterior scade, dar rămâne peste 40/min sau este sub 40/min pentru o perioadă scurtă (sub 10 s) cu asistolie ≥ 3 s TA poate crește inițial dar ulterior scade, înainte ca AV să scadă
Tipul 2 (cardio- inhibitor)	2A AV crește la înclinare, apoi scade sub 40/min timp de 10 s sau apare asistolie peste 3 s TA poate crește inițial dar scade înainte ca AV să se reducă 2B AV crește inițial, apoi scade sub 40/min timp de 10 s sau asistolie peste 3 s TA scade la crizele de hipotensiune, numai în sau după momentul scăderii AV
Tipul 3	AV crește inițial și scade mai puțin de 10% din valoarea maximă pe durata sincopei (vasodepresor pur) TA scade ca răspuns la sincopă

• **Indicațiile TMI în pediatrie**¹: 1) sincopa recurentă inexplicabilă; 2) episoade de sincopă idiopatică soldată cu leziuni corporale; 3) adolescenții cu sincope idiopatice în timpul conducerii auto; 4) bolnavii cu convulsii recurente inexplicabile cu EEG repetat normală, rezistente la tratamentul antiepileptic standard. Acești bolnavi pot prezenta crize de tip tonico-clonic pe durata pierderii stării de conștiență. Aceste episoade pot fi diagnosticate eronat drept convulsii iar bolnavul etichetat ca epileptic.

S-a efectuat TMI unui număr de 15 bolnavi cu „convulsii recurente idiopatice” cu EEG normală, rezistente la tratamentul anticonvulsivant. La 40% dintre aceștia a apărut sincopa asociată cu convulsii

tonico-clonice generalizate pe durata testului. După perfuzia cu izoproterenol, 67% au prezentat testul pozitiv. EEG înregistrată continuu pe durata activității convulsive a evidențiat încetinirea ritmului (hipoxie cerebrală) și apariția de vârfuluri hipersincrone caracteristice epilepsiei.

Alte investigații cardiovasculare. Echocardiograma, studiul funcției ventriculare, cateterismul cardiac etc. sunt utilizate în mod selectiv pentru stabilirea tipului, întinderii și severității unor afecțiuni cardiace, în timp ce aortografia și studii ale circulației cerebrale sunt indicate numai în situații clinice specifice. Nu există însă nici o justificare pentru utilizarea de rutină a acestor investigații.

Tratamentul SVD nu a fost încă definitivat, dar unele recomandări sunt cvasiunanim acceptate. Educația bolnavului și a familiei referitoare la natura bolii și a evitării factorilor favorizanți cunoscuți (de exemplu, deshidratarea) trebuie să preceadă aplicarea tratamentului medicamentos. Astfel, bolnavul va fi sfătuit să se așeze în decubit orizontal la debutul simptomelor prodromale (amețeli, delir) evitând ortostatismul sau poziția șezând în continuare. La bolnavii cu sincope frecvente brusc instalate (fără fenomene prodromale) se impune un tratament medicamentos preventiv. Rezultate promițătoare au fost obținute de diferiți autori cu variate metode terapeutice (tabelul 9.VIII).

1. **Agenții beta-blocanți**, acționând probabil pe baza efectelor inotrop negative cu scăderea forței de contracție ventriculară și implicit a gradului de activare a mecanoreceptorilor.

2. **Fludrocortizonul** (Astonin-H), mineralcorticoid care permite expansiunea volumului și creșterea TA de repaus.

3. **Disopiramida** asociază efectul inotrop negativ cu efectele anticolinergice și acțiunea vasoconstrictoare periferică.

4. **Anticolinergicele** (scopolamina transdermică este eficace probabil prin reducerea tonusului vagal crescut la acești bolnavi).

5. **Teofilina**.

La bolnavii care prezintă sincope precipitate de factori cunoscuți sunt utile metode ca „biofeedback”-ul pentru contracararea unui trigger psihologic (sincope apărute la vederea sângelui, de exemplu) sau suplimentarea rației de lichide și sare (în stările de deshidratare). Perfuzia cu soluție salină fiziologică diminuează efectele hemodinamice ale

¹ Sunt necesare o anamneză completă, un examen clinic normal (cu referire specială la aparatul cardiovascular și la sistemul nervos) în vederea confirmării sincopei vasodepresoare și a excluderii altor posibile etiologii.

TABELUL 9.VIII

**MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN
TRATAMENTUL SINCOPEI VASODEPRESOARE**

Medicament	Doza la copii	Doze la tineri și adulți
Beta-blocante Atenolol	1-2 mg/kg/zi	25-200 mg/zi
Metoprolol	1-5 mg/kg/zi, divizată în 2 prize	50-200 mg/zi
Propranolol	2-4 mg/kg/zi, divizată în 4 prize	40-160 mg/zi
Disopiramidă	2-6 mg/kg, divizată în 4 prize	200-600 mg/zi
Fludrocortizon (Astonin-H)	0,1-0,3 mg/zi	0,1-1 mg/zi
Fluoxetine (Prozac)	contraindicat sub vârsta de 15 ani	10-20 mg/zi (date insuficiente)
Scopolamină (transdermic)	nu există date disponibile	1 platură la 2-3 zile
Teofilină	6-12 mg/kg/zi	după W.N. Kapoor
Clorură de sodiu (sare de bucătărie)	250-500 mg de 3 ori/zi	poate fi dificil de înghițit

sincopei vasodepresoare, iar dieta hipersodată pare eficientă și economică. (De altfel, absența răspunsului favorabil la administrarea de soluție salină normală indică un prognostic nefavorabil, după Mangru și colab.)

Implantarea unui pacemaker, preferabil bicameral, rămâne incomplet clarificată, dar numeroase studii clinice subliniază beneficii la bolnavii cu SVD recurentă intratabilă, cu simptome cauzate predominant printr-un mecanism cardioinhibitor. Sunt necesare noi studii de control randomizate.

Negativarea testului mesei înclinată după inițierea tratamentului preventiv este predictivă pentru succesul de lungă durată.

Prognostic: nu se cunoaște dacă SVD predispozează la un risc crescut de mortalitate în afara unei boli cardiace subiacente. În absența acesteia, la adulții tineri prognosticul este excelent (Kapoor).

Bibliografie selectivă

BENDITT G.D., PETERSEN M., LURIE K.G., GRUBB B.P., SUTTON R.: Cardiac Pacing for Prevention of Recurrent Vasovagal Syncope. *Ann. Int. Med.* 1995; 122:204-205.

BERKOWITZ J.B., AULD D., HULSE J.E., CAMPBELL R.M.: Tilt table evaluation for control pediatric patients: comparison with symptomatic patients. *Clin. Cardiol.* 1995; 18(G):521-5.

BROOKS R., RUSKIN N.J.: Evaluation of patients with unexplained syncope. In: Zipes & Jalife: *Cardiac Electrophysiology*, ed. a 2-a. Saunders Co., 1995.

DHALA A., NATALE A., SRA J., DESHPANDE S., BLANCK Z., JAZAYERI M.R., AKHTAR M.: Relevance of Asystole During Head-Up Tilt Testing. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75:251-254.

HOU Z.Y., YANG C.Y., KO C.C., LEE S.S., CHIANG H.T., CHEN C.Y.: Upright postures and isoproterenol infusion for provocation of neurocardiogenic syncope: a comparison of standing and head-up tilting. *Am. Heart J.* 1995; 130 (6): 1210-5.

KAPOOR N.W.: Workup and management of patients with syncope. *Med. Clin. North Am.* 1995; 79:5.

KAPOOR N.W.: Hypotension and syncope. In Braunwald: *Heart Disease*, ed. a 4-a. W.B. Saunders, 1992.

LIPPMAN N., STEIN K.M., LERMAN B.B.: Differential therapeutic responses of patients with independent vasodepressor syncope. *Am. Heart J.* 1994 (Dec.); 128 (6):1110-6.

MANGRU N.N., YONNUG M.L., MAS M.S., CHANDAR J.S., PEARSE L.A., WOLFF G.S.: Usefulness of tilt table test with normal saline infusion in management of neurocardiac syncope in children. *Am. Heart J.* 1996; 131 (5):993-5.

ROSS A.B.: Syncope and hypotension. In: Gellis & Kagan's *Current Pediatric Therapy*, ed. a 15-a. W.B. Saunders, 1996.

SAMOIL D., GRUBB P.B., KIP K., KOSINSKI D.J.: Head Upright Tilt-Table Testing in Children with Unexplained Syncope. *Pediatrics* 1993; 92(3):426-429.

SHELDON R., ROSE S., FLANAGAN P., KOSHMAN M.L., KILLAM S.: Risk Factors for Syncope Recurrence after a Positive Tilt-Table Test in Patients with Syncope. *Circulation* 1996; 93:973-981.

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Eugen Pascal Gofu

Epidemiologie: endocardita infecțioasă (EI) continuă să rămână o afecțiune severă, cu morbiditate ridicată în perioada acută a bolii. Afecțiunea a revenit în atenția cercetătorilor, deoarece se semnalează o schimbare a spectrului bacterian, a rezistenței germenilor la antibiotice și, pentru copii în special, o creștere remarcabilă a numărului de cazuri de boli congenitale de cord operate, care a condus la creșterea duratei de supraviețuire a bolnavului și deci a perioadei în care un număr tot mai mare de indivizi devin susceptibili. În sfârșit, noțiunea de endocardită nozocomială, relativ recent recunoscută,

adaugă o dimensiune nouă tabloului complex al acestei îmbolnăviri, cu implicarea factorilor iatrogeni. În același timp, tot mai multe păreri autorizate își exprimă îndoiala asupra eficacității măsurilor profilactice în prevenirea îmbolnăvirii, precum și a raportului cost/eficiență în profilaxia endocarditei.

Datele enunțate sugerează schimbări recente în epidemiologia EI, semnalate în special în literatura țărilor dezvoltate. Noile posibilități de diagnostic (echocardiografia Doppler, echocardiografia transesofagiană), scăderea remarcabilă a reumatismului articular poststreptococic, precum și schimbarea previzibilă a spectrului bacterian și, deci, a rezistenței la antibiotice a florei nozocomiale nu puteau rămâne fără răsunet asupra epidemiologiei EI la copil.

Rămân întrebări cu răspuns incert:

- De ce doar un număr restrâns de germeni, în care domină cei grampozitivi, produc infectarea endocardului ?

- De ce acești germeni se localizează specific la nivelul endocardului, într-un număr relativ mic de cazuri (condițiile locale hemodinamice și turbulența fluxului se pare că au rol hotărâtor), număr incomparabil mai mic decât situațiile clinice care asociază hemoculturi pozitive (septicemii) ?

- De ce germenii fixați pe endocard sunt atât de dificil de eradicat și vindecarea se obține cu dificultate printr-un efort conjugat pediatru-infecționist-chirurg? Un episod de EI în antecedente crește remarcabil riscul unui episod ulterior și episoadele recurente de EI constituie veritabila caracteristică a bolii.

Endocardita nozocomială este definită ca fiind EI survenită la opt săptămâni după o manevră sau o intervenție chirurgicală care ar fi putut-o favoriza (sau la 48 ore de la internarea pentru o altă boală). Este raportată abia recent în literatură, cu o incidență de 20-28% din totalul cazurilor.

Incidența endocarditei bacteriene pare a fi de 1-2% din cazurile internate în spital, dar aceasta este diferită în funcție de locul unde se face raportarea și acuratețea diagnosticului. Numărul cazurilor confirmate necroptic pare nemodificat în ultimii 30 ani! EI este mai rar întâlnită la copil în comparație cu adultul (30% din totalul cazurilor), fiind favorizate de boli congenitale de cord *neoperate sau operate* și catetere venoase centrale la sugari. Vârsta medie este de 6-7 ani, EI la sugar rămânând o raritate.

Cele mai frecvent complicate leziuni rămân DSA, PCA, coarctarea aortei, bicuspidia aortei și tetralogia Fallot.

În cazuri mai rare EI se asociază cu prolaps de valvă mitrală (sindrom Marfan), cardiomiopatie hipertrofică. Categoria de bolnavi cu imunitate compromisă, la care s-au practicat manevre invazive cresc numărul de îmbolnăviri prin EI (în ultimul deceniu mortalitatea EI pentru cazuri pediatrice variază între 11-22%).

Patogenie: EI survine atunci când suprafața valvulară sau a comunicării anormale și-a pierdut integritatea, ceea ce permite atașarea germenilor. Se adaugă obligatoriu factorii hemodinamici (turbulența fluxului sanguin). Primul efect al acestor modificări este formarea unui tromb nebacterian format doar din trombocite și fibrină, la care aderă ulterior germenii. Existența acestui tromb este absolut esențială în apariția bolii. Acesta este situat pe partea unde presiunea sângelui este mai scăzută (dacă ne referim la fluxul sanguin care străbate un orificiu strâmtorât sau anormal). Factorii hemodinamici, care cresc turbulența șuntului, dar scad presiunea exercitată lateral, constituie factori favorizanți, fapt demonstrat în special în modele experimentale. Pentru ca trombul plachetar să se infecteze este necesar să se producă bacteriemii tranzitorii, chiar dacă acestea sunt paucibacteriene (< 10 unități formatoare de colonii/mm³). Abilitatea de a adera la tromb, constatată doar la o anumită categorie de germeni, este greu de explicat în actuala etapă a cunoștințelor noastre. Se pare că doar germenii capabili să producă dextran extracelular (factor de virulență pentru EI) sunt incriminați ca agenți etiologici. În schimb, capacitatea de sinteză a exopolizaharidelor se corelează cu dimensiunea vegetației și eventuala rezistență la tratament. De altfel, profilaxia endocarditei cu antibiotice vizează nu numai distrugerea germenilor, ci și împiedicarea acestora de a adera la trombul plachetar. Trombul odată infectat prin înmulțirea bacteriilor atinge o masă critică, favorizată de deficiențe de apărare imună a organismului gazdă.

Ei stimulează sistemul imun al individului infectat atât pe versantul imunității celulare, cât și pe al celei umorale. Rezultă hipergamaglobulinemie, complexe imune circulante care se depun la nivelul glomerulilor, scăderea complementului.

Pentru apariția EI leziunea cardiacă nu este obligatorie, endocardita nozocomială evoluând de obicei pe cord sănătos.

Etiologie: din mulțimea de germeni incriminați în apariția EI, stafilococii și streptococii reprezintă 80-90% din cazuri (tabelul 9.IX).

TABELUL 9.IX

AGENȚI ETIOLOGICI ÎN ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ (după Sheld W.M.)

Agent	Procent din cazuri
Streptococi	60-80%
Streptococ viridans	30-40%
Enterococi	5-18%
Alți streptococi	15-25%
Stafilococi	20-35%
Coagulazo-pozitivi	10-27%
Coagulazo-negativi	1-3%
Germeni aerobi gramnegativi	1,5-13%
Fungi	2-4%
Culturi „negative“	25%

Streptococul viridans rămâne cea mai comună cauză a EI la copil. Boala are simptomatologie puțin zgomotoasă cu predominanța fenomenelor embolice. Streptococul viridans este α -hemolitic și de obicei nu poate fi tipat în sistemul Lancefield. Enterococii sunt clasificați în grupa D Lancefield, produc hemoliză α , β sau γ pe mediile cu agar-sânge. Ei sunt la originea EI nozocomiale care survin de obicei pe cord sănătos. *Stafilococul aureu*, coagulazo-pozitiv este al doilea germen ca frecvență întâlnit în etiologia EI. Boala are aspect acut, fulminant, cu metastaze septice la distanță, formarea de abcese (cerebrale, miocardice). *Stafilococul epidermidis* sau stafilococul alb este la originea EI de cauză nozocomială, fiind mai caracteristic secțiilor de nou-născuți. Dintre germenii gramnegativi, Salmonela, E. coli, Citobacter, Klebsiella-Enterobacter, Serratia marcescens și Proteus sunt cei mai frecvenți citați. Pentru copiii care au primit antibioterapie îndelungată cu catetere i.v. păstrate timp îndelungat, fungii reprezintă etiologia probabilă a EI nozocomiale (Candida, Aspergillus).

Tabloul clinic al EI este polimorf. În funcție de agentul etiologic poate avea aspect zgomotos, „acut“ (stafilococ aureu) sau poate fi mai șters, „subacut“ (streptococ viridans). Pentru susținerea diagnosticului trebuie să existe un înalt grad de suspiciune din partea medicului, ceea ce presupune experiență cli-

nică. În tabelul 9.X este prezentată simptomatologia clinică întâlnită în 50 cazuri de EI la copil, urmăriți într-un studiu colaborativ în orașul București și publicat în anul 1998.

TABLOUL 9.X

SIMPTOMATOLOGIA EI LA COPIL
(studiu efectuat în București, 1998)

Endocardita infecțioasă	Complicații
Febră 100%	Insuficiență cardiacă 46%
Fatigabilitate, slăbiciune 50%	Fenomene embolice 28%
Splenomegalie 28%	- Cerebrale 14%
	- Pulmonare 8%
Artrită/artralgie 22%	- Alte artere 6%
Mialgie 12%	Manifestări neurologice 24%
Sufluri nou apărute sau recent modificate 12%	Alterarea stării de conștiință 16%
Leziuni peteșiale 12%	Convulsii 6%
Erupție cutanată maculo-papuloasă 10%	Semne de iritație meningiană 2%
Dureri lombare 6%	Hematurie macroscopică 12%
Icter 6%	Complicații septice 8%
Descuamație a tegumentelor 6%	Pericardită 6%
Noduli Osler 0	Abces mediastinal 2%

Hemiplegia acută secundară complicațiilor tromboembolice cerebrale este atât de tipică EI, încât se poate spune că în orice hemiplegie acută la copil este necesar examenul echocardiografic al cordului pentru excluderea EI sau a mixomului atrial. În literatură sunt semnalate și cazuri de tromboembolii cerebrale de mici dimensiuni, care, cu ocazia by-passului presupus de tratamentul chirurgical, se transformă în infarct cerebral hemoragic, de aceea se consideră că EI constituie o indicație de screening prin CT-cerebrală care trebuie efectuat tuturor bolnavilor candidați sau nu pentru tratament chirurgical pe cord deschis.

Examine paraclinice: hemocultura este cel mai important test de laborator necesar susținerii diagnosticului. Ea poate fi negativă dacă bacteriemia este intermitentă sau paucibacteriană, dacă a fost recoltată după instituirea terapiei antibiotice. În mod ideal se recomandă 3 hemoculturi succesive, dintre care 2 în primele 24 ore. Rezultatele pot fi comparate cu cercetarea anticorpilor circulanți specifici prin metoda ELISA. Al doilea examen paraclinic cu mare valoare diagnostică este *echocardiografia*,

care permite vizualizarea vegetației în > de 50% din cazuri (depinde de performanțele aparatului și ale medicului). Sunt vizualizate mai frecvent vegetațiile situate în cordul stâng, cele cu dimensiuni mai mari de 2 mm și impedanță acustică (fig. 9.60 și 9.61). Sensibilitatea și specificitatea metodei nu sunt general acceptate, dar o vegetație calcificată (care nu semnifică vindecare!) este mai ușor de vizualizat.

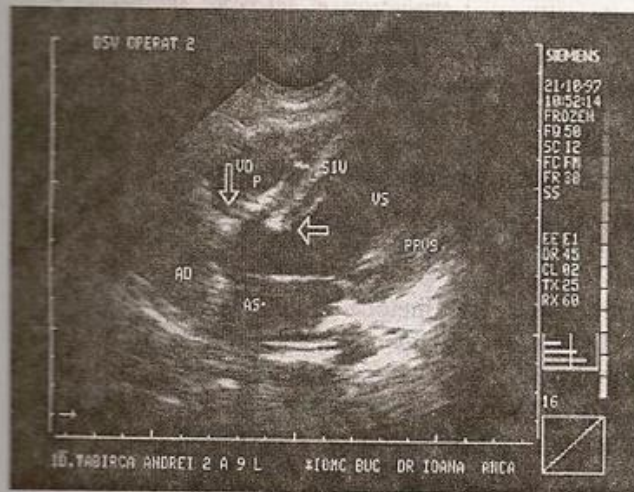


Fig. 9.60 - Endocardită bacteriană, aspect echografic 2D. Vegetație vizibilă în ventriculul drept, în apropierea petecului cu care s-a făcut reparația defectului septal ventricular (endocardită postoperatorie) (Colecția IOMC).

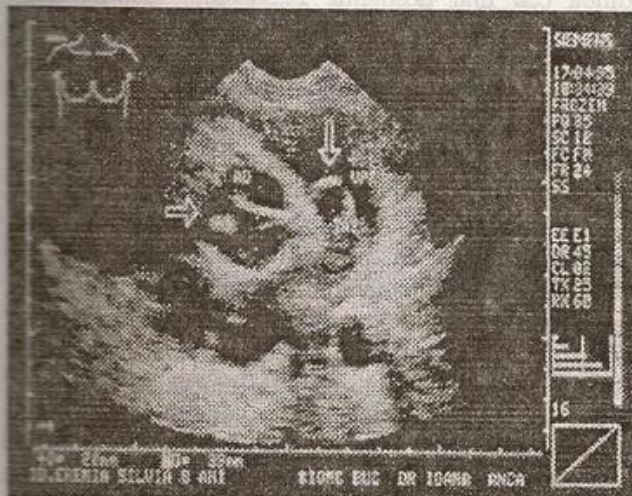


Fig. 9.61 - Endocardită bacteriană, aspect echografic 2D. Vegetații bacteriene la nivelul valvelor sigmoide aortice și pulmonare. (Colecția IOMC, Dr. Ioana Anca).

Echo transesofagian nu se practică curent în pediatrie, dar a îmbunătățit rezultatele diagnosticului.

Ca în orice infecție bacteriană, reactanții de fază acută sunt intens pozitivi (VSH, proteina C reactivă, fibrinogen).

Date foarte noi (1997) susțin că proteina C reactivă este un test mai sensibil decât VSH în susținerea diagnosticului. Hemograma evidențiază anemie, leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare. Prezența complexelor imune circulante și a crioglobulinelor (85%) se asociază cu scăderea complementului, „sindrom nefritic“, care trădează originea glomerulară a suferinței renale, hiperproteinurie și hipergamaglobulinemie, factor reumatoid prezent (dacă boala evoluează mai mult de 6 săptămâni).

În mod paradoxal, ECG prezintă rareori modificări, chiar în abcese miocardice sau infarcte miocardice (confirmate necrotic).

Emboliile cerebrale septicе urmate de abcese cerebrale (în EI cu stafilococ) pot fi vizualizate prin CT cerebral.

Diagnostic pozitiv: dificultățile de diagnostic pentru EI „definită“ sau numai suspectă sau probabilă au impus conceperea unor „criterii de diagnostic pentru EI“. Pentru adult se utilizează criteriile Universității Duke (1994) iar pentru copil Saiman propune criteriile care-i poartă numele, prezentate în tabelul 9.XI care sunt mai flexibile și mai bine adaptate practicii pediatrie.

TABELUL 9.XI

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ LA COPIL (Saiman, 1993)

1. Hemoculturi pozitive (> 2) pentru germeni patogeni recunoscuți ca agenți etiologici și vizualizarea echocardiografică a vegetației la un bolnav cu sau fără boală structurală de inimă.
2. Hemoculturi pozitive (> 2) pentru germeni patogeni recunoscuți ca agenți etiologici, fără vizualizarea echocardiografică a vegetației dar asociate cu febră, oboseală, dureri articulare sau artrită, manipulare stomatologică recentă, asociate cu date de laborator sugestive (VSH, hematurie) sau date clinice sugestive (sufluri noi sau recent modificate, hepatosplenomegalie, fenomene embolice).
3. Una sau mai multe hemoculturi pozitive care însoțesc febra la un bolnav cu boală congenitală de cord sau altă afecțiune cardiacă structurală, fără, aparent, altă sursă de infecție.
4. Febră, boală congenitală de cord sau altă boală structurală, vizualizarea echocardiografică a vegetației, fenomene embolice sau ambele, dar fără hemoculturi pozitive.

Tratamentul EI este complex, îndelungat și are în vedere pe lângă tratamentul medical, clasic, mai

nou intrat în practica zilnică, tratamentul chirurgical.

Tratamentul antibiotic își propune sterilizarea focarului bacterian și împiedicarea recăderilor. Dar o astfel de densitate microbiană ca cea de la nivelul vegetațiilor nu se găsește în perioadă de diviziune rapidă și este mai puțin susceptibilă la acțiunea antibioticelor care pătrund relativ dificil la nivelul leziunii. Din cauza acestor caracteristici, sterilizarea vegetațiilor se obține foarte greu și în timp îndelungat (4-6 săptămâni). Ca principiu, antibioterapia se va administra cel puțin inițial (primele 3-4 săptămâni) doar parenteral, în PEV. Se vor alege doar antibiotice bactericide, combinații sinergice în funcție de antibiogramă.

Streptococul viridans și *enterococii* răspund favorabil la combinația dintre peniciline + aminoglicozid, de exemplu: penicilină + gentamicină, sau ceftriaxon + gentamicină. Dacă penicilina este contraindicată (alergie) se va avea în vedere vancomicina administrată în timp de 4 săptămâni. Pentru streptococii penicilinazo-rezistenți s-a propus alternativa ampicilină - sulbactam sau meropenem. Enterococii sunt atacați sinergic de combinația vancomicină + streptomycină.

EI produsă de stafilococ care este adesea rezistent la penicilină va fi tratată cu antibiotice rezistente la penicilinază (oxacilina sau nafcilina) + tobramicină (sau gentamicină), care au acțiune sinergică. Combinația de nafcilină + tobramicină s-a dovedit foarte eficientă (sterilizare 47-90%), administrată o perioadă limitată (5-15 zile) din cauza efectelor nefrotoxice, dar utilă la începutul tratamentului în formele foarte agresive de boală. Dacă stafilococul este rezistent la metilicină și bolnavul este și alergic la penicilină, varianta terapeutică recomandată este vancomicina (care acționează bactericid mai puțin prompt decât nafcilina) sau fluorochinolone + rifampicină.

EI cu bacili gramnegativi vor fi tratate cu cefalosporine de generația III, meropenem, iar EI cu *Pseudomonas* răspunde bine la tobramicină (8 mg/kg/zi) i.v., asociate cu peniciline cu spectru larg (ticarcilină, piperacilină, azlocilină). Nu există suficientă experiență cu antibiotice noi, fluorochinolone pentru uz i.v., meropenem i.v., dar studiile experimentale sunt încurajatoare.

EI cu fungi beneficiază de tratament i.v. cu amfotericină B timp de 2 săptămâni, după care se va discuta oportunitatea tratamentului chirurgical.

Pentru endocarditele cu culturi negative se recomandă ampicilină + aminoglicozid, care „acoperă” un spectru bacterian foarte larg. Oricum, dilemele terapeutice ale medicului se nasc în aceste situații sau la pacienții alergici la penicilină.

Se vor asocia tratamentul insuficienței cardiace, tratamentul aritmie și cel al complicațiilor.

Tratamentul chirurgical este din ce în ce mai mult utilizat și oricum orice bolnav cu EI va beneficia de consult chirurgical mai ales în formele cu embolii, cu vegetații cu volum mare (fungice), în cazurile care nu se sterilizează după două săptămâni de antibioterapie riguros aplicată, după antibiogramă. Momentul operator optim scade remarcabil mortalitatea prin EI, atât cea precoce, cât și cea tardivă. Momentul operator se situează de obicei în a 14-a zi și 20% din cazurile de EI beneficiază de această metodă terapeutică.

Indicațiile tratamentului chirurgical sunt următoarele: 1. insuficiența cardiacă neinfluențată după 2 săptămâni de tratament; 2. vegetații de mari dimensiuni (> 10 mm) cu aspect ecografic fragil; 3. persistența semnelor de infecție și a hemoculturilor pozitive; 4. abcese, fistule; 5. rupturi valvulare.

Tratamentul chirurgical precoce (după 2 săptămâni) după dispariția sindromului septic pare atitudinea cea mai prudentă. Persistența insuficienței cardiace este un indicator pentru operație în 60-90% din cazuri. Tratamentul chirurgical recomandat tardiv, la un bolnav cu o stare generală gravă, într-o situație disperată cu disfuncție multiorganică, este grevat de mortalitate intraoperatorie ridicată care compromite indicația metodei.

Sechele: grupul bolnavilor tratați chirurgical are o mortalitate precoce și tardivă mai scăzută decât ceilalți! În ciuda tratamentului complex aplicat, mulți bolnavi vindecați de enterocolită au leziuni valvulare care necesită ulterior plastii valvulare, sechele cerebrale secundare fenomenelor embolice și insuficiență cardiacă. Recăderi după endocardită au fost semnalate în 4-15% din cazuri (Olaison).

Profilaxia endocarditei bacteriene, după recomandările Asociației Americane de Cardiologie (1997), este prezentată în tabelul 9.XII.

Surprinzătoare au părut afirmațiile unor cercetători care au studiat eficiența metodei pe loturi de copii supuse unei profilaxii antibiotice corecte. Un episod de EI în antecedente crește mult riscul pen-

TABELUL 9.XII

PROFILAXIA ENDOCARDITEI BACTERIENE RISC STRATIFICAT

(Recomandările Asociației Americane de Cardiologie
11 iunie 1997)

Risc foarte mare

- Valve protetice, inclusiv valve bioprotetice sau homogrefe.
- Endocardită bacteriană în antecedente.
- Boli congenitale cianogene complexe (ventricul unic, transpoziție de vase mari, tetralogie Fallot).
- Șunt sau conducte sistemicopulmonare construite chirurgical.

Risc moderat

- Majoritatea bolilor congenitale de cord (altele decât cele amintite anterior).
- Disfuncții valvulare dobândite (valvulopatii reumatismale).
- Cardiomiopatie hipertrofică.
- Prolaps de valvă mitrală cu regurgitare mitrală.

Situații în care profilaxia endocarditei nu este recomandată (risc neglijabil)

- Defect septal atrial izolat.
- Defect septal atrial reparat chirurgical, defect septal ventricular, persistența canalului arterial.
- By-pass coronarian.
- Suflu funcțional.
- Reumatism poststreptococic în antecedente, fără leziune valvulară.
- Boală Kawasaki în antecedente.
- Pacemaker sau defibrilator implantat.
- Cateterism cardiac, angioplastie cu balon.

Proceduri generatoare de bacteriemie

(profilaxia se recomandă numai la pacienții cu risc foarte mare)

- Tonsilectomie, adenoidectomie
- Bronhoscopie cu bronhoscop rigid
- Scleroterapie de varice esofagiene
- Dilatația stricturilor esofagiene
- Chirurgia tractului biliar
- Cistoscopie
- Chirurgia prostatei
- Dilatația uretrei
- Extracții dentare, implante dentare
- Proceduri periodontale, proceduri stomatologice sângere-rânde

tru al doilea episod. Astfel, Martin (1997) declară că aplicarea strictă a recomandărilor pentru profilaxia endocarditei scade nesemnificativ numărul cazurilor de EI la copil! David Durak (1995) în prestigiosul New England Journal of Medicine acceptă că profilaxia EI ar fi de dorit, dar metodele recomandate, chiar dacă sunt respectate cu strictețe, reduc doar o minoritate din numărul de cazuri. În această situație raportul cost/eficiență nu justifică profilaxia sistematică, iar riscul accidentelor alergice

la penicilină pare depășit de numărul mic de cazuri în care endocardita a putut fi evitată!

Bibliografie

- ABAD C.: Acute infectious mitro-aortic endocarditis in association with acute aortic dissection. *Surg. Manag. Cardiovasc. Surgery* 1995; 3(6):605-606.
- AMRANI M., SCHOEVAERDTS J.C., RUBAY J., VERHELST R.: Surgical treatment for acute native aortic valvular infective endocarditis; Long term follow-up. *Cardiovasc. Surg.* 1995; 3(6):579-581.
- CHOUDHURY R., GROVER A., VARMA J., KHATTRI H., ANAND I.S.: Active infective endocarditis observed in an Indian Hospital 1981-1991. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70:1453-1458.
- CIOFU CARMEN, PETRARU D., POPESCU-MICLOȘANU S.P.: Endocardita acută bacteriană la un copil de 2 ani. *Pediatrica (București)* 1983; 32(4):365-374.
- CIOFU E.P., CIOFU C., CHIRIAC-BABEI G., IAGĂRU R., STAMATE M., IAGĂRU N., DUMBRAVĂ D., ANCA I., STOICA C., ARION C.: Epidemiology of infective endocarditis in Romanian children. *Kardiologija (Belgrad)* 1997; 18(suppl 1):42.
- CIOFU E.P., CIOFU C., CHIRIAC-BABEI G., IAGĂRU R., STAMATE M., IAGĂRU N., DUMBRAVĂ D., STOICA C., ARION C.: Endocardita infecțioasă la copil; studiu colaborativ. *Rev. Rom. Cardiol.* 1998; 8(1):44-51.
- DAJANI A., TAUBERT K.A.: Infective endocarditis. In Emmanouilides (ed.): *Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1541-1554.
- DAJANI A., TAUBERT K.A. și colab.: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the AHA. *Circulation* 1997; 96:358-366.
- DURAC D.T.: Prevention of infective endocarditis. *New Engl. J. Med.* 1995; 332(1):38-44.
- JENNINGS R., JOHNSON D.H., BLAIR A., RUBROT: Bacterial endocarditis with flail mitral valve leaflet. *J. Pediatr.* 1981; 98(3):426-27.
- HOGJEVIK H., OLAISON L., ANDERSSON R., LINDBERG J.: Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. *Medicine* 1995; 74(6):324-339.
- HOGJEVIK H., ALESTIG K.: Fungal endocarditis - A report on seven cases and a brief report. *Infection* 1996; 24(1):17-21.
- HOGJEVIK H., OLAISON L., ANDERSSON R., ALESTIG K.: C-reactive protein is more sensitive than erythrocyte sedimentation rate for diagnosis of infective endocarditis. *Infection* 1997; 24(2):82-85.
- MARTIN J.M., NECHES W.H., WALD E.R.: Infective endocarditis: 35 years of experience at a Children's Hospital. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24:669-75.
- OLAISON L., HOGJEVIK H.: Comparison of the von Reyn and Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996; 28:399-406.

- OLAISON L., HOGEVIK H., MYKEN P., ODEN A., ALES-TIG K.: Early surgery in infective endocarditis. *Q. J. Med.* 1996; 89:267-278.
- PARRAS F., BOUZA E., ROMERO J., BUZON L., QUERO M.: Infectious endocarditis. *Pediatr. Cardiol.* 1990; 11:77-81.
- SAIMAN L., PRINCE A., GERSONY W.M.: Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J. Pediatr.* 1993; 122: 847-53.
- SHELD W.M., SANDE M.A.: Endocarditis and intravascular infections. In G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (eds.): *Principles and Practice of Infectious disease*, ed. a 4-a. London-Melbourne, 1995, p. 740-764.
- SHARON C.A., CHEN, DWYER D.E., SORRELL T.C.: A comparison of hospital and community - acquired infective endocarditis. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70:1449-1452.
- THALME A., NYGREN A.T., JULANDER I., FREYSCHUSS U.: Classification of infective endocarditis by Duke's criteria and transesophageal echocardiography. *Scand. J. Infect.* 1996; 28:407-410.
- ZACHERL S., FEYERTAG C., SALZER-MUHAR U., WIMMER M.: Bakterielle Endocarditis im Kindesalter. *Klin. Pädiatr.* 1996; 208:47-52.

MIOCARDITE

Alexandru Grigore Dimitriu, Tania Condurache

Definiție: Conferința de anatomie patologică de la Dallas (1984) definește miocardita ca un proces inflamator al miocardului asociat cu necroză și/sau leziuni degenerative ale miocitelor care nu sunt datorate unor leziuni ischemice prin boala arterelor coronare.

Particularități la copil: incidență maximă în prima copilărie (3 luni-2 ani); un debut adesea brutal cu semne clinice severe de la început și posibilă evoluție mortală prin insuficiență cardiacă în absența tratamentului; evoluția poate fi frecvent favorabilă cu condiția aplicării unui tratament corect, suficient de precoce și mai ales prelungit.

Incidență: afecțiunea este relativ rară la copil, în jur de 0,3% din internările dintr-un serviciu de cardiologie pediatrică, iar necroptic o incidență de 1,15-6,83%, aproximativ 1/3 din ele fiind reumatismale.

Etiologie: miocarditele pot fi cauzate de diferiți agenți, totuși infecțiile virale, mai ales cele cu enterovirusuri sunt cele mai frecvente, manifestările cardiovasculare survenind în mai puțin de 1% din asemenea infecții. Prin tehnica hibridării și PCR, la

aproximativ 20-30% din cazurile de cardiomiopatie dilatată a fost evidențiat în miocard ARN enteroviral.

– **Etiologia infecțioasă:**

- virală: Cocksackie B1-5, A4, ECHO 9, 11, 22, adenovirusuri, virusul gripal, rubeolic, rujeolic, urlian, sincițial respirator, Cytomegalovirus, herpes virus, virusul mononucleozei infecțioase, virusul poliomiellitic, HIV, virusul turbării, virusul febrei galbene;
- alte microorganisme: *Mycoplasma pneumoniae*, psitacoza, rickettsii (febra Q, tifos exantematic);
- agenți bacterieni: difteria, cu totul excepțională astăzi, tuberculoza, febra tifoidă, streptococ, stafilococ, pneumococ, tetanos, Pertussis, bruceloza; *Legionella pneumophila*, *Klebsiella*, clostridii;
- fungi: *Candida*, *Cryptococcus*, actinomicoza, *Aspergillus*, histoplasmoza, blastomicoza;
- protozoare: *Trypanosoma cruzi* (boala Chagas), toxoplasma, malaria, leishmanioza;
- metazoare: trichinoza, echinococoza, cisticercocoză, ascaridiaza, strongiloidoza;
- spirochete: lues, leptospiroze.

– **Etiologie neinfecțioasă:**

- reacții la medicamente (relativ rare), boli autoimune sau boli de collagen (LES, RAA, artrita reumatoidă, sarcoidoza, sclerodermia, posibil boala Kawasaki), miocardita post-partum;

- miocarditele idiopatice sunt printre cele mai frecvente; etiologia lor este incertă, posibil reprezentând un răspuns imunopatologic al miocardului față de infecții virale recente, iar aspectul lor histologic este de miocardită limfocitară. Miocardita limfocitară a fost evidențiată necroptic la 16-21% din cazurile de moarte subită la copil, la 3-63% din biopsiile endomiocardice efectuate în cardiomiopatiile dilatate primitive la adult și 9% din cazuri în miocardite.

Anatomie patologică: miocardita acută afectează în general un cord inițial normal.

Macroscopic: cordul are întotdeauna un volum mărit, cu dilatarea cavităților, mai ales ventriculară stângă. Miocardul este moale, flasc, palid sau galben, iar aspectul endocardului și pericardului sunt normale.

Histologic: leziunile cele mai obișnuite sunt: infiltrația cu limfocite și într-un procentaj mai mic cu histiocite și plasmocite, printre fibrele miocardice disociate de un edem interstițial de importanță variabilă realizând aspectul de miocardită interstițială.

Fibrele miocardice în general sunt puțin atinse, dar pot exista și leziuni de necroză, difuze sau focale. Acest aspect este întâlnit cel mai frecvent în cazurile care au decedat rapid fără o terapie adecvată. Mai târziu, în evoluție apare o hipertrofie a pereților VS, iar histologia evidențiază fibroză miocardică, infiltrate celulare și aspecte degenerative miocitare. Necroza miocardică pe zone întinse a fost descrisă mai ales la nou-născut.

Clasificarea aspectelor microscopice de miocardită:

– **Miocardita interstițială:** edem, congestie și infiltrație interstițială cu limfocite, plasmocite, polinucleare, eventual celule gigante.

– **Miocardita parenchimatooasă:** leziuni de necroză focală asociind leziuni de degenerescență difuză a fibrelor miocardice.

– **Miocardita supurată:** în infecțiile bacteriene, mai frecvent sistemice, cu focare supurate, microabcese și edem interstițial.

Patogenie: mecanismele patogenice ale miocarditelor sunt variate:

• Acțiunea directă citopatică a virusurilor (în general, în formele supraacute) sau a bacteriilor prin bacteriemie și, mai rar, ca rezultat la distanță al toxinelor bacteriene (exemplu: în difterie).

• Majoritatea miocarditelor sunt rezultatul unor mecanisme imune mediate celular ca răspuns la agresiunea inițială a virusurilor cu tropism cardiac, care survine în general la indivizi cu predispoziție genetică. În miocarditele active există frecvent o alterare a reglării imune, ca, de exemplu, alterarea raportului între limfocitele T supresoare/citotoxice și limfocitele T-helper, care are drept consecință o creștere a sintezei de Ac (anticorpi) antimiodicici de către limfocitele B.

Studiile experimentale pe animale au arătat că infecția cu virusul Cocksackie grup B, agentul etiologic principal al miocarditei umane are două faze:

a) faza precoce: la 5 zile de la inocularea virusului pot apărea necroze focale miocitare și infiltrate cu polinucleare și mononucleare. Sinteza de Ac neutralizanți de către organism conduce la dispariția virusului din țesutul miocardic în cel mult 2 săptămâni, iar clinic la recuperare rapidă. Concentrațiile reduse de Ac neutralizanți întârzie clearance-ul viral și pot favoriza manifestări severe și decesul precoce;

b) faza tardivă: la necrozele focale se adaugă infiltrate difuze interstițiale limfocitare, ca în majoritatea miocarditelor umane.

Implicarea mecanismelor imune în patogenia miocarditelor umane poate fi probată prin:

– prezența de autoanticorpi circulanți la 60% din copiii cu miocardite (ca în sindromul postpericardiotomie);

– prezența de Ac antimiolemali și antisarcole mali fixatori de complement, cu efecte citolitice;

– existența de reactivitate încrucișată între antigenele sarcolemale și virusul Cocksackie B, cu posibilitatea dezvoltării Ac citolitici antimembrană miocitară;

– efectele favorabile ale imunosupresivelor (până la 60% din cazuri) în unele miocardite cu evoluție prelungită și severă, în funcție de indicațiile furnizate de biopsia endomiocardică.

Manifestări clinice: diagnosticul clinic al miocarditei este adeseori dificil. Trebuie considerați ca având miocardită toți pacienții cu un debut recent de insuficiență cardiacă congestivă de etiologie inexplicată.

Nou-născuții, cu o susceptibilitate deosebită pentru infecțiile cu Cocksackie grup B, au forme deosebit de grave de boală. Manifestări severe pot surveni la sugar în infecțiile cu virusul rubeolic, herpes simplex, în toxoplasmoză. În schimb, la copilul mare simptomatologia este în general mai puțin severă.

Modalități de debut în miocardite:

1. rar prin complicații inaugurale: embolie cerebrală și hemiplegie, tulburări de ritm, moarte subită;

2. debut progresiv, insidios, cel mai frecvent, dar adesea cu semne nespecifice ce sunt atribuite infecției respiratorii sau gastroenteritei posibil virale din antecedentele recente. Diagnosticul în aceste cazuri este mai frecvent stabilit prin decelarea radiologică a cardiomegaliei și/sau a unor semne ECG sugestive;

3. debut brutal, cu apariția rapidă în câteva ore a semnelor unei insuficiențe cardiace ± șoc cardiogenic.

Examenul clinic evidențiază deseori un copil anxios sau, din contră, apatic, cu paloare ± ușoară cianoză, cu extremități reci și uneori marmorate. Pulsul periferic este tahicardic, în general slab, deși TA poate fi normală sau se constată o ușoară hipotensiune arterială.

Examenul obiectiv al cordului decelează tahicardie sinusală și în repaus, asurzirea zgomotelor cardiace, frecvent zgomot de galop stâng; deseori la apex apare un suflu holosistolic de insuficiență mitrală (dilatția VS) tranzitorie. Semnul Harzer (dilatția VD) este relativ constant și adesea poate fi perceput și un suflu sistolic de insuficiență tricupidiană.

Semnele de insuficiență cardiacă sunt variabile:

- *semne de insuficiență ventriculară dreaptă:* hepatomegalie dureroasă și reflux hepatojugular, distensia venoasă jugulară fiind dificil de detectat la sugar; edemele periferice apar în general mult mai târziu, putând exista doar o simplă creștere inexplicabilă în greutate prin retenție hidrosalină;

- *insuficiența ventriculară stângă:* însoțită de stază pulmonară cu tuse, raluri pulmonare uneori greu de diferențiat de cele din infecțiile respiratorii, dispnee, bătaii ale aripilor nasului, tiraj, tahipnee > 70 respirații/minut, până la edem pulmonar și/sau șoc cardiogenic.

Semnele de colaps periferic pot fi și pe primul plan, uneori deosebit de severe, cu tentă palid-cenușie, puls periferic slab sau chiar abolit, alungirea timpului de recolorare, extremități reci sau marmorate.

Investigații paraclinice: deseori permit confirmarea diagnosticului clinic de miocardită acută.

Examenul radiologic: cardiomegalia de mărime variabilă este prezentă în majoritatea cazurilor, globală sau mai ales cu predominanța ventriculară stângă, deși la debut poate lipsi; exemplu, radioscopic se evidențiază deseori o mobilitate redusă a siluetei cardiace, mai ales a marginii stângi. Frecvent sunt evidente semne de stază venoasă pulmonară și de edem pulmonar cu sediu perihilar sau difuz.

ECG: deseori cu aspect caracteristic:

- microvoltajul complexelor QRS, mai evident în derivațiile standard și unipolare față de precordiale, este adesea puțin constant și puțin durabil, prezent totdeauna în faza inițială;

- anomalii ale segmentului ST: alungirea QT, subdenivelarea și mai rar supradenivelarea ST, mai ales în DI, aVF și precordialele stângi; este necesară diferențierea de anomalii din pericarditele acute. Modificările se ameliorează progresiv, dar pot dura uneori chiar mai multe săptămâni;

- modificările undei T: aplatizarea sau inversarea undei T în toate derivațiile, dar mai ales în precordialele stângi;

- tulburări de conducere atrioventriculară, tulburări de ritm: tahicardie sinusală neconcordanță cu febra, extrasistolie supra- sau ventriculară izolată sau în salve, fibrilație sau flutter atrial. Trebuie menționat că, spre deosebire de fibroelastoză, miocarditele primitive nu au, cel puțin în faza inițială semne electrice de HVS.

Echocardiografia, metodă noninvazivă deosebit de sensibilă pentru:

- probarea disfuncției VS, evidențiind: creșterea dimensiunilor sistolice și/sau diastolice ale VS, hipochinezia pereților ventriculari stângi și a septului interventricular; scăderea fracției de scurtare și ejecție a VS (caracteristic);

- prezența unor trombi intracavitari, prezența unui revărsat pericardic (asocierea inflamației pericardice la miocardită).

Echo Doppler permite evidențierea și cuantificarea insuficiențelor valvulare, mai ales a regurgitării mitrale. Disfuncțiile ventriculare din miocardită trebuie diferențiate de cele care pot surveni în anomalii de origine ale arterei coronare stângi și cele din obstrucțiile fluxului de ejecție ale VS (stenoza aortică severă sau coarctarea de aortă).

Examenul de laborator sunt deseori nespecifice. Leucocitoza și creșterea reactanților de fază acută survin în miocarditele bacteriene, iar în cele virale, în general, numărul leucocitelor este normal, cu limfocitoză.

Se notează frecvent creșterea valorilor TGO, LDH și a fracțiunii MB a fosfocreatin kinazei, care constituie o probă pentru afectarea miocardică, dar fără o valoare semnificativă, diagnostică sau prognostică.

Urmărirea titrurilor anticorpilor antivirali în dinamică poate certifica etiologia virală a miocarditei.

Izolarea virusurilor poate fi făcută și în scaun, exsudat faringian, sânge, în lichidul pericardic sau chiar din miocard la necropsie. Uneori este posibilă și evidențierea autoanticorpilor antimiodici.

Explorarea radioizotopică:

- *scintigrafia cu ⁶⁷Gallium*, tehnică sensibilă ce poate fi utilizată de rutină pentru determinarea proceselor inflamatorii cronice miocardice, deși are o specificitate și valoare predictivă relativ redusă;

- *tehnica marcării cu ¹¹¹Indium a anticorpilor antimiozină*, are o sensibilitate înaltă pentru necroza miocardică, dar o specificitate redusă, cu numeroase rezultate fals pozitive. Tehnicile de scintigrafie mio-

cardică reprezintă adesea o alternativă la pacienții la care biopsia miocardică nu poate fi efectuată.

Biopsia endomiocardică este una dintre cele mai utile metode de diagnostic de certitudine în miocardită, în peste 90% din cazuri, și al formei acestuia, fiind necesară respectarea criteriilor Dallas. Ea este utilă și în diagnosticul diferențial (exemplu, de fibroelastoza), cât și pentru urmărirea evoluției leziunilor miocardice.

Cateterismul și angiocardiografia nu sunt necesare, deoarece datele pe care le pot furniza pot fi obținute mai ușor și cu precizie prin metode non-invasive, precum echocardiografia.

Diagnostic diferențial: cordul pulmonar acut din pneumoniile acute dispneizante frecvente la copil sau cardiomiopatia secundară din cursul fibrozei chistice; pericardita; fibroelastoza endomiocardică (are semne ECG de HVS); anomalia de origine a arterei coronare stângi din AP; necroza mediei arterelor coronare; glicogenoza cardiacă; la nou-născut: leziunile de ischemie miocardică perinatală cu manifestări similare uneori, dar un prognostic diferit (analiza enzimelor serice, ECG, scintigrafie cu ^{201}Th); colapsul din sepsis; unele cardiopatii congenitale (sindromul cordului stâng hipoplazic, stenoza aortică severă etc.).

Evoluție și prognostic: apariția miocarditelor este relativ rară comparativ cu larga răspândire a enterovirusurilor cu acțiune cardiotropă, deci există posibilitatea prezenței și a unor miocardite subclinice, mult mai frecvente și care rămân nedecelabile datorită unei recuperări rapide. În același timp este dificil de precizat care dintre aceste cazuri vor dezvolta mai tardiv o cardiomiopatie dilatativă.

În formele fulminante decesul poate surveni uneori chiar în primele 48 ore, chiar cu o terapie corectă, prin insuficiență cardiacă, colaps, tulburări grave de ritm, mai ales primele 48 ore, acestea fiind cele mai periculoase, după care se poate asista în general la o evoluție favorabilă. Accidentele tromboembolice sunt rare, iar tulburările de ritm excepționale.

Recăderile pot surveni la 20-25% din cazuri, în special în formele insuficient tratate, cu oprirea terapiei precoce, înainte de normalizarea clinică, ECG și radiologică. Durata tratamentului și perioada de urmărire sunt îndelungate, mergând de la 6 luni la 2 ani și chiar peste.

Evoluția miocarditelor în funcție de modalitățile de debut poate fi următoarea:

- 70-80% din cazuri evoluează doar cu semne ușoare/moderate de insuficiență cardiacă, ușoară/moderată cardiomegalie, disfuncție VS, iar histologic există leziuni de miocardită activă sau „la limită”. Recuperarea (și) spontană depășește 60-70% din cazuri, cu normalizare a tabloului clinic și mai ales a funcției ventriculare. Unele dintre cazuri pot evolua totuși spre o cardiomiopatie dilatativă;

- în 20-30% din cazuri apar de la început insuficiența cardiacă severă sau șocul cardiogenic (1/3 din cazuri), cu aspect histologic de infiltrat inflamator extensiv și necroză miocitară. Aici recuperarea completă poate fi întâlnită numai la 10-20% din cazuri; 10% vor evolua spre deces sau vor necesita transplant cardiac, iar numeroase cazuri vor dezvolta în timp o cardiomiopatie dilatativă;

- mai rar, unele miocardite, fără semne de insuficiență cardiacă pot fi demonstrate doar prin biopsie endomiocardică. În unele cazuri de blocuri atrio-ventriculare severe care necesită implantare de pacemaker, biptic a fost decelată asocierea de celule gigante. Miocardita cu celule gigante are deseori un prognostic nefavorabil, cu progresiune spre deces sau cu necesitatea de transplant în următoarele 18 luni (50%). Asemenea miocardite au fost descrise și în sarcoidoză sau artrită juvenilă, probând rolul autoimunității mediate celular în apariția manifestărilor cardiace;

- 10-15% din cazuri pot evolua cu aspectul de miocardită cronică evidențiată pe biopsii seriate. Miocardita cronică poate avea 2 aspecte:

a) aspectul inițial al miocarditei cronice active asemănător cu acela din miocardita acută, cu un debut treptat al insuficienței cardiace congestive. Evoluția ei este însă particulară, cu deteriorare progresivă întreruptă de scurte perioade de ameliorare, rareori în final ajungând la cardiomiopatie dilatativă. Histologia evidențiază prezența de celule gigante și fibroza extinsă;

b) miocardita cronică persistentă, forma cea mai obișnuită, fără semne de insuficiență cardiacă și, în care, deși există o inflamație cronică miocardică, nu se va dezvolta în viitor o disfuncție ventriculară stângă.

Biopsiile repetate pot evidenția evoluția de la miocardita acută spre cardiomiopatia dilatativă în 10-20% din cazuri, iar în 10% din cazuri poate apărea o îngroșare difuză marcată a endocardului ventricular, caracteristică pentru fibroelastoza endo-

cardică. Cu toate acestea, încă nu există o evidență foarte precisă a unei relații cauzale între miocardita virală și fibroelastoza endocardică, în care unele studii arată implicarea virusului urlian. Pentru evaluarea histologică a unui caz de miocardită ar fi necesare 4-6 biopsii endomiocardice seriate, dar cel puțin prima biopsie trebuie efectuată în primele 3-6 săptămâni de la debut pentru a putea surprinde infiltrațiile limfocitare sau miocitele lezate.

Tratament: severitatea deosebită a evoluției miocarditei acute, chiar și în cazurile cu un aspect inițial nu prea alarmant, impune internarea acestor bolnavi într-o unitate de cardiologie infantilă unde este posibilă efectuarea unei monitorizări ECG continue. În afara severității inițiale și a formei clinice de boală, evoluția este în mare parte dependentă de precocitatea tratamentului, de intensitatea acestuia și mai ales de durata sa.

Digitalizarea, diureticile și drogurile care reduc pre- și postsarcina (vasodilatatoare) constituie astăzi baza terapiei miocarditei. În formele severe cu șoc cardiogenic și/sau edem pulmonar mai sunt necesare corecția acidozei metabolice și ventilația artificială, la nevoie cu presiune pozitivă, pentru reducerea edemului pulmonar.

În insuficiența cardiacă severă cu debit cardiac scăzut sau cu șoc cardiogenic însoțite de oligoanurie și la care diureticile pot fi ineficace, rezultate favorabile pot fi obținute cu *dopamină* 2-5 $\mu\text{g/kg/minut}$, în perfuzie i.v., care, producând vasodilatație renală, favorizează diureza. În aceste cazuri asocierea la *dopamină* și a *dobutaminei*, cu acțiune inotrop pozitivă remarcabilă: 10-15 $\mu\text{g/kg/minut}$, în PEV, poate ameliora situația cardiacă în 48-72 ore. *Izoproterenolul* este un vasodilatator eficient, dar este tahicardizant și, crescând excitabilitatea miocardică, poate induce aritmii severe, deci trebuie utilizat cu prudență.

Diureticile se asociază cu restricție hidrosodată și cel puțin la început se administrează pe cale parenterală *furosemid* 2 mg/kg/doză , repetat la nevoie de 2-3 ori în primele 24 ore. Este necesară cercetarea valorilor kaliemiei, deoarece utilizarea un timp mai îndelungat duce la eliminări urinare de Na dar și de K, cu hipokaliemie, situație în care crește toxicitatea digitalei. Când utilizarea *furosemidului* depășește 3-4 zile trebuie înlocuit cu un diuretic economizator de potasiu: *spironolactonă*, 2-3 mg/kg/zi . Pe

fondul administrării *spironolactonei*, la nevoie poate fi utilizat din nou *furosemidul*, atât pe cale i.v., cât și pe cale orală.

Digoxina este astăzi digitalicul de elecție deoarece: poate fi administrată atât i.v., cât și pe cale orală; la o acțiune inotrop pozitivă similară cu *digitalina* (digitalina), se elimină mult mai rapid și deci este redus riscul de supradoză digitalic, deosebit de periculos în miocardite, dată fiind sensibilitatea crescută a miocardului inflammat la digitalice. Doza de atac la *digoxină* nu trebuie să depășească 1/2-2/3 din doza obișnuită utilizată în insuficiența cardiacă. În miocarditele fulminante, în afară de *dobutamină* și/sau *dopamină*, pot fi utilizate ca inotrop pozitive și inhibitorii de fosfodiesterază III: *amrinone* (experiența la copil este mai redusă decât la adult, la care rezultatele au fost deosebit de favorabile).

Vasodilatatoarele sunt deosebit de necesare, reducând pre- și postsarcina. *Trinitrina*, vasodilatator venos, contribuie la scăderea presarcinii, cu indicație majoră în edemul pulmonar. Acțiunea sa vasodilatatoare coronariană crește aportul sanguin în zonele ischemice subendocardice. Inițial se administrează în perfuzie i.v. 0,5 $\mu\text{g/kg/minut}$, doză crescută progresiv până la 20 $\mu\text{g/kg/minut}$, iar apoi pe cale percutanată.

Captoprilul, vasodilatator mixt cu predominantă arterioară, scade postsarcina, având și alte acțiuni benefice, reducând necroza miocitelor și leziunile miocardice, în general, prin blocarea radicalilor liberi de O_2 . *Captoprilul* poate fi asociat cu *trinitrina*. Dintre efectele adverse ale *captoprilului* trebuie menționate: hipotensiunea arterială, care survine mai ales în caz de hiponatremie, fiind necesară urmărirea constantă a TA și creșterea progresivă a dozelor până la 1,5-2 și chiar 5 mg/kg/zi/3 prize .

Tratamentul anticoagulant poate fi necesar la debutul bolii, având ca indicație majoră existența de trombi intracardiaci evidențiați echocardiografic. Inițial se utilizează: *heparina* i.v. 200-300 U./kg/zi/6 prize, la 4 ore, iar ulterior, după câteva zile, *aspirina*, în doze mici, ca antiagregant plachetar. Când a apărut tromboza vasculară cerebrală, inaugural sau în evoluție, tromboliticele – *urokinaza* în perfuzie i.v., pot să fie utile.

Corticoterapia este controversată, datorită riscului ca acțiunea sa imunosupresivă să favorizeze replicarea virală. În plus, ar putea să exacerbeze le-

riunile cardiace prin inhibarea sintezei de anticorpi neutralizanti și de gama-interferon, prin interferența cu răspunsul normal limfocitar T al organismului la infecții.

Utilizarea altor *imunosupresive* în scopul ameliorării inflamației miocardice și a leziunilor este controversată, existând atât rezultate bune, cât și efecte deosebit de nefavorabile. Miocarditele fulminante nu beneficiază de imunosupresive administrate precoce. Administrarea precoce de ciclofosfamidă și ciclosporină în faza de necroză miocardică a fost urmată de evoluții în general nefavorabile. Patogenia imunologică a leziunilor din miocardită recomandă utilizarea imunosupresivelor mai tardiv, când clearance-ul viral a fost complet, când pot acționa asupra mecanismului imun secundar infecției virale.

Terapia etiologică: studiile experimentale au evidențiat rolul favorabil al unei terapii specifice antivirale. *Ribavirina*, administrată chiar din perioada de debut a infecției virale, a fost deosebit de eficace în inhibarea replicării virusului Coxsackie B3, reducând leziunile miocardice și mortalitatea; administrarea mai tardivă nu a avut același efect asupra evoluției și prognosticului. *Interferonii alfa și gama* sunt inhibitori puternici ai replicării virusului Coxsackie în culturi celulare și experimental pe animale, dacă sunt administrați în perioada inoculării virale. În miocardita umană acest tratament poate fi încercat cât mai precoce față de debutul bolii.

Imunoglobulinele policlonale au redus severitatea miocarditelor cu virus Coxsackie în 50% din cazuri. Utilizarea lor în miocardite este justificată, deoarece pot conține anticorpi neutralizanti față de virusul cauzal, la care se adaugă efecte imunomodulatoare directe sau posibilitatea de a reduce producția de citokine și, prin aceasta, să prevină apariția unor antigene miocelulare, ca punct de inițiere a unui proces imun lezional.

Antibioticele nu au nici un fel de efect în miocarditele virale, ci doar în cazul miocarditelor din psitacoză sau cele din infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*.

Bibliografie selectivă

BROOK M.M.: Nelson Essentials of Pediatrics, ed. a 3-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 536-537.

CIOFU E., CIOFU C.: Esențialul în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, București, 1997, p. 251-254.

DUPUIS CL. (sub red.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flammarion-Médecine-Sciences, Paris, 1991, p. 560-566.

FRIEDMAN A.R.: In Oski A.F.: Principles and Practice of Pediatrics. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1990, p. 1459-1467.

GRIGORESCU-SIDO PAULA (sub red.): Tratat elementar de pediatrie. Vol. I. Edit. Casa cărții de știință, Cluj-Napoca, 1998, p. 302-306.

LEWIS A.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1531-1540.

TEITEL D.F.: In: Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Prentice Hall International, New Jersey, 1996, p. 1526-1530.

TOGĂNEL R., GEORMĂNEANU M.: In Geormăneanu M. (sub red.): Pediatrie, partea a II-a. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1996, p. 64-66.

WINNE J., BRAUNWALD E.: In Braunwald E. și colab.: Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 1425-1438.

BOALA KAWASAKI¹

Carmen Ciofu

Boala Kawasaki este o vasculită acută multisistemică de etiologie necunoscută, caracteristică sugariilor și copiilor sub vârsta de 5 ani, care dezvoltă într-un procent de 15-20% din cazuri leziuni ale arterelor coronare. Deoarece sechelele cardiace (anevrisme coronariene, infarct miocardic) își scad remarcabil frecvența dacă în primele 10 zile de boală copilul primește doze mari de imunoglobuline pentru administrare intravenoasă (IGIV) și acid acetilsalicilic (aspirină), se cere ca diagnosticul să fie pus precoce (în primele 10 zile de boală).

Cunoscută și sub numele de *sindrom mucocutanat ganglionar* (mucocutaneous lymphnode syndrome), boala a fost descrisă inițial în Japonia (1967) de Tomisaki Kawasaki, în Spitalul Crucii Roșii din Tokio. La început, s-a crezut că această boală nouă este caracteristică numai populației japoneze, dar în 1970 s-au semnalat primele cazuri în S.U.A., apoi și în Hawaii, iar astăzi se știe că boala este răspândită în întreaga lume. În România, primul caz a fost publicat în anul 1992 (Carmen Ciofu și colab.).

Boala cunoaște o incidență sezonieră definită, fiind semnalată mai ales iarna și primăvara. Sexul

¹ Vezi și capitolul 15 „Vasculite”.

masculin este mai frecvent afectat și 80% dintre bolnavi au vârsta sub 5 ani.

Clinică: tabloul clinic nu este patognomonic și nu se cunoaște nici un examen de laborator specific. Încadrarea bolnavului în acest diagnostic se face însă pe criterii clinice. S-a hotărât că prezența a 5 din următoarele 6 semne clinice principale permite susținerea diagnosticului.

1. *Febră* de etiologie necunoscută, care durează mai mult de 5 zile și nu se remite după administrarea de antibiotice. Debutul bolii este considerat a fi prima zi cu febră.

2. *Conjunctivita bilaterală neexsudativă.*

3. *Modificări ale gurii și cavității bucale:*

- hiperemie mucoasă difuză, buze fisurate;
- limbă roșie, de culoarea căpșunilor;
- roșeață difuză a faringelui și obrazilor.

4. *Exantem polimorf al trunchiului* (rash, exantem morbiliform sau scarlatiniform); niciodată vezicule sau cruste.

5. *Modificări ale extremităților:*

- roșeața palmelor și plantelor, în prima săptămână;
- edem indurativ al mâinilor și picioarelor;
- descumăție membranoasă a degetelor, în faza de convalescență.

6. *Adenopatie acută nesupurativă cervicală unilaterală* (1,5 cm sau peste), caracteristică în special copilului mai mare.

În tabelul 9.XIII sunt prezentate și alte simptome semnificative întâlnite în procente variate în tabloul clinic al bolii Kawasaki. Medicul pediatru trebuie să rămână alert pentru acest diagnostic și să manifeste un grad ridicat de suspiciune, în special la sugarii și copiii mici cu sindrom febril prelungit.

Afectarea cardiacă, care survine în 15-25% din cazuri, este cea mai importantă, deoarece determină maximum de morbiditate și furnizează singurele cazuri soldate cu deces (sub 1% din cazuri, uneori cu aspect de moarte subită).

Manifestările cardiace în boala Kawasaki se exprimă sub formă de miocardită acută focală (evoluează în primele 30 zile de boală), pericardită acută și aneuriș (vasculită) coronariană. Prin afectarea inflamatorie a nodului sinusal pot să apară și tulburări de ritm.

Între a 3-a și a 5-a săptămână de boală, se instalează anevrisme ale arterelor coronare, care se pot tromboza, fiind urmate de ischemie miocardică

GHID DE DIAGNOSTIC ÎN BOALA KAWASAKI (elaborat de comitetul japonez de studiu al bolii)

A. Simptome principale:

1. Febră peste 5 zile, de etiologie necunoscută.
2. Conjunctivită bilaterală.
3. Modificări bucale:
 - hiperemie difuză, buze fisurate;
 - limbă roșie cu papile proeminente.
4. Exantem polimorf al trunchiului.
5. Modificări ale extremităților (roșeață, edem indurat, descumăție).
6. Adenopatie acută cervicală nesupurativă (1,5 cm sau mai mult).

B. Alte semne și simptome semnificative:

1. Cardită (miocardită, pericardită).
2. Diaree.
3. Artralgii și artrită.
4. Proteinurie și creșterea numărului de leucocite în sedimentul urinar.
5. Modificări de laborator:
 - leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare;
 - scăderea moderată a hemoglobinei;
 - VSH crescut;
 - pozitivarea proteinei C reactive;
 - creșterea alfa₂-globulinei;
 - trombocitoză (convalescență);
 - valoare normală a titrului ASLO.
6. Modificări observate ocazional:
 - meningită aseptică;
 - icter moderat, cu creșterea transaminazelor;
 - hepatomegalie;
 - hidrops al veziculei biliare;
 - ovulită;
 - laringită supraglotică;
 - edemul spațiului prevertebral.

REMARCA

Masc./Fem. ratio 1,5/1. Vârsta sub 5 ani = 80%.

Mortalitate 1% (moarte subită prin tromboză coronariană).

Recurență 2-3%.

Autopsie: anevrism coronarian, tromboză și miocardită în majoritatea cazurilor.

și chiar infarct miocardic. Afectarea coronariană este adesea asimptomatică, dar ea poate fi pusă în evidență angiografic, echocardiografic și pe ECG prin semne indirecte. Echo 2D pune în evidență dilatația anevrismală a arterelor coronare, când acestea depășesc 3 mm diametru (un diametru coronarian de 8 mm este etichetat drept anevrism gigant).

Pe ECG, apare unda Q patologică în DI, aVL și precordialele 1-3, sau în DII-DIII și aVF, fără inversarea undei T. Studii anatomoclinice, efectuate de autori japonezi, au demonstrat că în aceste cazuri 90% dintre pacienți prezentau obstrucția arte-

relor coronare prin aneitmă și organizarea trombilor. Undele Q patologice identificate pe ECG semnifică necroză sau fibroză miocardică, care cuprinde, de obicei, 30% din grosimea pereților miocardici, fără a fi obligatoriu transmural. Toți autorii subliniază însă că absența unei Q patologice pe traseul ECG nu exclude necroza sau fibroza miocardică, consecință a inflamației sau a anevrismului coronarian.

Factorii de risc cu valoare predictivă pentru afectarea coronariană în boala Kawasaki sunt următorii:

1. Febră cu valori ridicate în primele 10-14 zile de boală și prelungirea ei peste acest interval (copiii care nu vor avea afectare coronariană evoluează cu o durată a febrei mai scurtă de 14 zile). S-a stabilit o corelație directă între durata febrei și dezvoltarea leziunilor coronariene.

2. Vârsta medie de $2,4 \pm 2,2$ ani. Majoritatea copiilor cu aneitmă coronariană sunt sugari și 76% dintre aceștia au vârsta sub 3 ani. Pentru bolnavii sub vârsta de 1 an, afectarea coronariană este posibilă în 22,5% din cazuri; pentru cei sub vârsta de 5 ani – în 14% din cazuri.

3. Examen de laborator, cu valori foarte depărtate de normal, și anume:

– VSH peste 100 ± 23 mm/oră (copiii care nu vor face afectare coronariană au valori mai mici ale VSH).

– Leucocitoza peste $22\,830 \pm 8\,750/\text{mm}^3$.

Hemoglobina sub $8,7 \pm 1,9$ g/dl.

În tabelul 9.XIV sunt enumerate criteriile Asai, pentru stabilirea riscului de afectare coronariană la copiii cu boala Kawasaki.

TABELUL 9.XIV

**FACTORI DE RISC PENTRU AFECTAREA
CORONARIANĂ ÎN BOALA KAWASAKI
(Criteriile Asai)**

1. Vârsta < 1 an	1
2. Sex masculin	1
3. Febră peste 14 zile	1
4. VSH > 100 mm/oră	1
5. Hb < 10 g/dl	1
6. Leucocitoză > $19\,000/\text{mm}^3$	1
7. Aritmie	2
8. Cardiomegalie (ICT > 50%)	1
9. Anomalii ECG (undă Q patologică)	1
ICT = indice cardiotoracic	
Punctaj > 6 = afectare coronariană sigură.	

Se consideră că pentru un scor peste 6, afectarea coronariană este sigură. Acest test de predictibilitate

are o sensibilitate de 100% și o specificitate de 60%. Recent, s-a demonstrat că dozarea beta-tromboglobulinei la începutul bolii și apoi după 3 săptămâni de evoluție este un test sensibil pentru a diferenția copiii cu sau fără anevrism de artere coronare.

Foarte multe anevrisme coronariene apărute în evoluția bolii Kawasaki sunt asimptomatice. Pe măsură ce procesul inflamator se amendează, unele evoluează spre vindecare. Vindecarea se face prin „colmatarea” dilatației anevrismale prin proliferarea endoteliului vascular. Anevrismele coronariene vindecate au modificări funcționale, iar dilatația coronarelor la efort, stres sau prin medicație coronarodilatatoare nu se face la valorile expectate, aceasta fiind o altă consecință a bolii Kawasaki (demonstrată angiocoronarografic și prin teste farmacologice). Se mai demonstrează, de asemenea, că boala Kawasaki în antecedente constituie un important factor de risc pentru arterioscleroză.

Afectarea miocardică din boala Kawasaki face ca – în perioada de convalescență (4-6 săptămâni de la debut) – funcția ventriculului stâng (fracția de ejeție) să fie substanțial mai mică la foștii bolnavi, în comparație cu grupul martor.

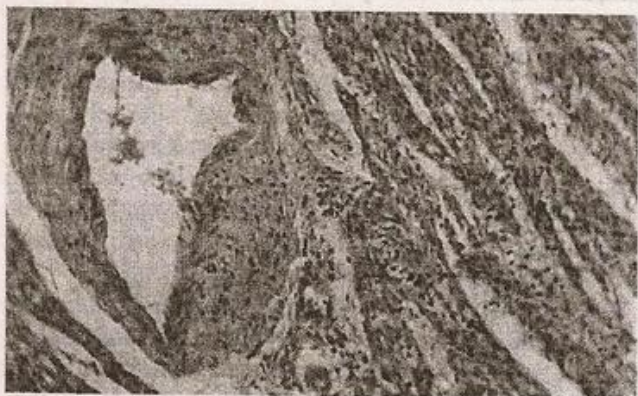
Formele clinice atipice de boală, din care lipsesc 1-3 semne clinice majore se întâlnesc la sugari și copiii mici. Boala rămâne adesea nediagnosticată la vârstele mici, copiii neputând fi încadrați în criteriile clasice de diagnostic al bolii Kawasaki, din care se regăsesc, adesea, doar febra și descumăția tardivă a degetelor. Aderarea strictă la criteriile clasice de diagnostic conduce la subdiagnosticarea sugărilor. Formele clinice incomplete pot evolua însă cu anomalii coronariene majore în peste 20% din cazuri. Cel mai mic copil cu boală Kawasaki semnalat în literatură avea vârsta de 1 lună.

Se consideră azi că spectrul bolii cunoscut anterior ca poliarterită nodoasă infantilă corespunde criteriilor de boală Kawasaki care evoluează la sugar. În anul 1977, Landing și Larsen au declarat că poliarterita sugarului și boala Kawasaki sunt imposibil de deosebit din punct de vedere histopatologic și – de fapt – sunt aceeași entitate, o vasculită multisistemică (fig. 9.62 A și B).

Diagnostic diferențial: excluderea altor entități cu tablou semiologic asemănător sau superpozabil, care evoluează la aceeași grupă de vârstă se impune, deoarece diagnosticul de boală Kawasaki este în primul rând un diagnostic clinic. Astfel, intră în discuție virozele eruptive (rujeola, rubeola, infecția



A



B

Fig. 9.62 - A și B: Boala Kawasaki, aspect histologic al miocardului (colorație HE 63 X). Peretele arteriolar mult îngroșat, cu infiltrat inflamator caracteristic unui proces de vasculită acută. Sugar în vârstă de 3 luni.

cu virus Epstein-Barr), infecția cu streptococ A beta-hemolitic (scarlatina), sindromul Stevens-Johnson, reacțiile adverse la medicamente și artrita reumatoidă, forma sistemică. Mai rar, a fost evocată intoxicația cu mercur sau leptospiroza.

Se va exclude boala Kawasaki în orice asociere de semne în care există faringită exsudativă, conjunctivită exsudativă sau adenopatii generalizate.

Examine de laborator: culturile pentru bacterii și virusuri sunt, în mod notoriu, negative. Hemograma evidențiază anemie ușoară (moderată), leucocitoză cu neutrofilie ($75 \pm 11\%$), iar reactanții de fază acută sunt pozitivi (proteina C reactivă și alfa₁-antitripsina). Trombocitoza de 500 000-1 000 000/mm³ constatată între a 2-a și a 4-a săptămână de boală, este considerată caracteristică bolii. Leucocitele neutrofile prezintă vacuole și granulații toxice la peste

50% din numărul lor și această constatare este considerată un argument pentru diagnosticul de boală Kawasaki, mai ales în mâna unui medic de laborator experimentat. Aceste modificări degenerative leucocitare sunt sugestive pentru diagnostic în primele săptămâni de boală și mai ales în cazurile cu tablou clinic incomplet.

A fost semnalată, de asemenea, prezența unor anticorpi întâlniți și în alte vasculite sistemice (granulomatoza Wegener), și anume anticorpi anti-celule endoteliale (AECA) și anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA).

Prezența citokinelor, interleukina 1 (IL-1), factorul de necroză tumorală (TNF) și interferon-gama (IFN-gama), este contemporană cu valori maxime ale febrei în perioada acută a bolii (primele 3 săptămâni). Se știe că TNF și IFN-gama au rol în inițierea și menținerea reacției inflamatorii. Nivelul seric al TNF la bolnavii cu boala Kawasaki, care au și leziuni coronariene, este mult mai înalt decât al unui grup de control.

Nivelul seric ridicat al citokinelor pare că ar contribui la apariția leziunilor cutanate (rash) și a leziunilor vasculare. Activitatea agresivă a celulelor imunocompetente în timpul fazei acute a bolii Kawasaki contribuie la dezvoltarea leziunilor arteriale coronariene.

Despre patogenia probabilă a acestei boli, astăzi se crede că un agent exogen posibil infecțios (?) ar perturba activitatea sistemului imun. Aceste perturbări imune contribuie la apariția vasculitei difuze, responsabilă de tabloul clinic și de complicațiile cardiace ale bolii Kawasaki. Persistența febrei este o dovadă indirectă a creșterii nivelului seric al citokinelor proinflamatorii (IL-1, TNF, IFN-gama), care constituie intermediari obligatorii pentru menținerea inflamației vasculare. Ca martor al interferării activității sistemului imun, crește numărul limfocitelor T4, T8 și se activează NK-cell (natural killer-cell).

Au mai fost semnalate hiper-IgM și hiper-IgA, de asemenea, prezența complexelor imune circulante.

Tratament: manifestările clinice ale bolii Kawasaki sunt autolimitate, cu excepția anevrismelor coronariene, care pot conduce la infarct miocardic sau moarte subită. Scopul tratamentului este reducerea inflamației arterelor coronare și a miocardului, precum și prevenirea trombozelor coronariene prin inhibarea agregării plachetare. Acidul acetilsalicilic (aspirina) răspunde cel mai bine acestor deziderate, dar nu are nici un fel de acțiune de pre-

venire a afectării coronariene. IGIV administrată în doze mari, în primele 10 zile de boală ar avea efect preventiv, bine documentat într-un număr mare de publicații recente. Dozele recomandate de IGIV sunt următoarele: 400 mg/kg/zi, timp de 5 zile consecutiv, sau 1000 mg/kg/zi, timp de 2 zile succesiv, sau 2000 mg/kg, într-o singură administrare, în perfuzie prelungită (8-10 ore).

Puritatea preparatului garantează absența unor reacții adverse la aceste doze foarte mari. După 8 săptămâni, copiii care au primit aceste doze dezvoltă anevrisme coronariene numai în 4% din cazuri, spre deosebire de copiii care au primit doar aspirină și care fac complicație coronariană într-un procent de 18% din cazuri. Pe termen scurt, după IGIV, febra și reactanții de fază acută se ameliorează remarcabil în 1-2 zile (în caz de nereușită se reia administrarea).

Pe termen lung, tratamentul cu IGIV scade prevalența anomaliilor coronariene și – oricum – a anevrismelor uriașe. Sunt autori care recomandă acest tratament numai copiilor din categoria cu risc de afectare coronariană.

Deoarece criteriile de predictibilitate nu sunt suficiente de sensibile, cea mai prudentă atitudine este aceea de a trata toți copiii cu boala Kawasaki cu IGIV. În paralel, se va administra acid acetilsalicilic (aspirină) în doză de 80-100 mg/kg, doză care se menține cel puțin în perioada febrilă sau în primele 14 zile de boală. Doza de aspirină se scade apoi la 3-10 mg/kg și această doză se menține timp de 8 săptămâni (până ce VSH și numărul de trombocite se normalizează), dacă nu au apărut anomalii coronariene. Pentru copiii cu afectare coronariană, tratamentul cu doze mici de aspirină se menține un timp indefinit sau – oricum – până când echo 2D nu mai evidențiază anomalii.

Steroidii ar crește riscul de apariție a anevrismelor coronariene, iar dipiridamolul se asociază cu acidul acetilsalicilic (aspirina) în doză de 3-6 mg/kg, în cazul anevrismelor multiple. Pentru cazurile cu tromboză coronariană simptomatică, s-a recomandat by-pass coronarian.

Bibliografie

BIERMAN F.Z., GERSONY W.M.: Kawasaki disease: clinical perspective. *J. Pediatr.* 1987; 111(5):789-798.

BURNS J.C., WIGGERS J.W.: Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J. Pediatr.* 1986; 109:759-768.

BURNS J.C., MASON W.H., GLODE M.P.: Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation on possible Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 1991; 118(5): 680-689.

CIOFU C., LAKY D., GEORMĂNEANU M.: Kawasaki disease in an infant with cystic fibrosis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 1992; 38(1-2):63-66.

CIOFU C., GEORMĂNEANU M.: Boala Kawasaki la copil. *Med. modernă* 1995; 2(2):68-72.

CROZER K.: Kawasaki syndrome may be difficult to diagnose. *Infect. Dis. Children* 1993 (Jan.):28-33.

FINBERG R.W., NEWBURGEN J.W.: Effect of high-doses of intravenously administered immuno-globulin on natural killer cell activity in peripheral blood. *J. Pediatr.* 1992; 120(3):376.

GUZMAN J., FUNG M., PETTY R.E.: Diagnostic value of antineutrophil cytoplasmic and anti-endothelial cell antibodies in early Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 1994; 124(6): 917-920.

KAWASAKI T., KOSAKI F., OKAWA S., SHIGEMATSU I., YANOOGAWA H.: A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph-node-syndrome. *Pediatrics* 1974; 34(3):271.

KOREN G., LAVI S., SOSE V., ROWE R.: Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J. Pediatr.* 1986; 108:388-392.

LANDING B.H., LARSON E.J.: Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph-node syndrome the same? *Pediatrics* 1977; 91(1):25.

ROVE P.C., QUINIAN A., LUKE B.K.: Value of degenerative change in neutrophils as a diagnostic test for Kawasaki syndrome. *J. Pediatr.* 1991; 119(3):370-377.

ROWLEI A.H.: Current therapy of acute Kawasaki syndrome. *J. Pediatr.* 1991; 118(6):987.

SUNDEL R.: Gammaglobulin re-treatment in Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 1993; 123(4):657-659.

TAKAHASHI M.: Cardiovascular problems in Kawasaki syndrome. *Pediatr. Cardiovasc. rounds* 1986; 3(3):1-6.

***: Immunopathology and cytokine detection in the skin lesions of patients with Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 1993; 122(2): 198-205.

PERICARDITE

Alexandru Grigore Dimitriu, Tania Condurache

Pericardite acute

Pericarditele acute sunt afecțiuni cardiace datorate unui proces inflamator acut la nivelul pericardului și miocardului subiacent.

Etiologie:

a) idiopatice „benigne” (1/3 din cazuri), posibil de etiologie virală;

b) infecțioase: virale: Cocksackie A și B, ECHO tip 8, poliomieltic, adenovirusuri, virusul urlian, gripal, varicelos, virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, herpes simplex, herpes Zoster, al hepatitei B, HIV; bacteriene: stafilococ auriu, pneumococ, Haemophilus influenzae, meningococ, streptococi, Salmonella, Legionella pneumophila; Pseudomonas, Campylobacter fetus, Listeria, Yersinia; Mycobacterium tuberculosis; Mycoplasma pneumoniae; rickettsii: Coxiella burnetii; protozoare: Entamoeba histolitica, Toxoplasma gondii; fungi: Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces, Cryptococcus, Candida, Aspergillus;

c) alte cauze: inflamația țesutului collagen: RAA, LES, sclerodermie, dermatomiozită, sindrom Behçet, sarcoidoză, vasculite, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Reitter, boala Kawasaki, artrita juvenilă, boala serului; pericardite prin contiguitate: în boli pleurale, pneumonii, anevrism aortic disecant sau de artere coronare; hipotiroidism, insuficiență renală cronică cu sau fără dializă, chilopericard (traumatic sau tumoral); infecții cronice: tuberculoză, actinomicoză, nocardioză, chist hidatic; asociere cu anasarca, insuficiență cardiacă congestivă, nefroză sau ciroză hepatică, sicklemie, talasemie; tumori maligne (mai rar primitive și mai frecvent metastatice) și benigne (teratoame); reacții de sensibilizare la medicamente: hidralazină, procainamidă, fenitoină, izoniacidă, fenilbutazonă, metisergid, penicilină, anticoagulante, minoxidil etc.; afecțiuni diverse: pancreatite, infarct miocardic, sindroame hemoragipare, fistule biliaropancreatice, corp străin în cavitatea pericardică;

d) cauze fizice: traumatice, contuzie cardiacă, plăgi penetrante, sindromul postpericardotomie, iradiere perete toracic, perforație prin cateter central.

Fiziopatologie: cantitatea de lichid conținută în pericard este în mod normal inferioară la 10 cm³ la copil și sub 50 cm³ la adult; presiunea intrapericardică are valori negative, de la -4 la +4 mmHg după ciclul respirator, iar în inspir, prin scăderea presiunii intratoracice, returul venos sistemic crește. Prin acumulare de lichid, presiunea intrapericardică va deveni permanent pozitivă realizând:

- reducerea umplerii diastolice a ventriculelor cu prăbușirea debitului pe bătaie, a debitului cardiac și

scăderea TA, puls mic, iar reacțional tahicardie și vasoconstricție periferică cu reducerea perfuziei cutanate;

- creșterea presiunii atriale drepte și venoase, cu stază hepatică și hepatomegalie;

- creșterea returului venos sistemic destinde atriul și VD, care, din cauza pericardului inextensibil, compresează atriul și VS, reduce aflusul de sânge în VS și deci debitul ventricular;

- scăderea umplerii diastolice conduce la scăderea perfuziei coronare și accentuează ischemia subendocardică cu perturbarea inotropismului VS;

- creșterea presiunii venoase, uneori atingând 30-40 mmHg la nivelul jugularelor în inspir induce turgescența acestora (semnul Kussmaul). Normal, în inspir profund poate avea loc o scădere a presiunii în aortă cu 4-10 mmHg, dar creșterea presiunii intrapericardice duce la o scădere cu > 10 mmHg a tensiunii arteriale și a forței pulsului (pulsul paradoxal), semn esențial în tamponadă; cu cât această diferență este mai mare, cu atât tamponada este mai severă. Pulsul paradoxal poate apărea însă și în obstrucția căilor aeriene, în astm, embolii pulmonare, ascită sub tensiune.

Anatomie patologică: modificările depind de intensitatea inflamației pericardice, cu apariția unui exsudat în cantitate redusă, bogat în fibrină, care se depune pe foițele pericardului, acestea devenind aspre, rugoase, frecându-se între ele în cursul ciclului cardiac (frecătura pericardică). Ulterior poate apărea un revărsat pericardic serofibrinos, purulent sau hemoragic, în funcție de etiologie. În absența tratamentului adecvat, prin organizarea depozitelor de fibrină și ulterior a sclerozei poate evolua spre o pericardită constrictivă.

Tablou clinic: pot fi 3 forme clinice principale: pericardita uscată, pericardita cu revărsat și tamponada.

• **Pericardita uscată (fibrinoasă):** poate rămâne în acest stadiu sau poate să constituie stadiul inițial al pericarditei cu lichid. Se manifestă prin durere și dispnee de importanță variabilă.

Durerea precordială sau la nivelul epigastrului, în regiunea cefei, în umăr sau brațul stâng, poate să fie relevată de aplecarea înainte și să se accentueze în inspir profund, în poziția culcat sau la tuse.

Frecătura pericardică, semn auscultator caracteristic de-a lungul marginii stângi a sternului și în regiunea mezocardică, este accentuată prin creșterea presiunii cu care este aplicat stetoscopul și poate să

varieze cu respirația, poziția sau de la un examen la altul. Poate avea aspectul de du-te-vino sau 3 componente:

- presistolic (constracția atrială);
- sistolic, cel mai intens (constracția ventriculară);
- protodiastolic, survine în faza rapidă de umplere ventriculară. Uneori acesta din urmă este mai puțin intens sau nu poate fi auzit, ca în caz de tahicardie, confundându-se cu componenta presistolică, dând aspectul de du-te-vino.

Frecătura este superficială, de înaltă frecvență, survine călare pe zgomotele cordului, se auscultă bine în poziția așezat, aplecat înainte și în inspir. Semnul este variabil, poate dispărea în câteva zile, poate persista și când apare lichidul.

Zgomotele cardiace sunt adesea asurzite sau îndepărtate.

• **Pericardita cu lichid:** durerea precordială stângă este simptom major, dar, când revărsatul apare treptat, poate lipsi. Este în general surdă, dar poate să fie și acută și accentuată de clinostatism, mișcări și de inspirul profund și ameliorată în poziția așezat sau aplecat înainte. Durerea propriu-zisă nu este datorată pericarditei însăși, ci mai ales asocierii de leziuni pleurale de vecinătate, în particular a pleurii mediastinale sau diafragmatice. Iradierea abdominală poate mima un abdomen acut, impunând uneori intervenția chirurgicală. Iritația nervului frenic din vecinătate poate duce la nevralgie frenică și uneori sughiț.

Dispneea este moderată, cel mai adesea secundară durerii, prezentându-se ca tahipnee superficială, iar uneori copilul ia poziția genupectorală, șezând, cu perna pe genunchi sau în decubit lateral stâng sau ventral. Uneori apar semne de compresie mediastinală: disfație, disfonie, tuse.

Zgomotele cardiace sunt asurzite sau îndepărtate, iar frecătura poate persista în porțiunea superioară a revărsatului, chiar dacă este important.

Alte semne la examenul obiectiv: creșterea matității cardiace; șocul apexian de intensitate mai redusă, palpabil în interiorul matității precordiale.

• **Tamponada cardiacă (pericardică)** reprezintă compresia acută a cordului prin acumulare în principal rapidă și/sau în mare cantitate de fluid în sacul pericardic practic inextensibil.

Tabloul clinic depinde de rapiditatea constituirii lichidului pericardic:

a) forma acută: tabloul este dramatic, mai ales în cazul hemopericardului, dispnee cu ortopnee și

tahipnee, anxietate, agitație sau, din contră, apatie, transpirații profuze, puls mic sau absent la radială. Când hipotensiunea arterială nu este prea marcată apare pulsul paradoxal. Pentru diagnostic sunt esențiale: hipotensiunea arterială; creșterea presiunii venoase sistemice cu jugulare turgescențe și pulsatile (semnul Kussmaul); hepatomegalie dureroasă, asurzirea zgomotelor cardiace; pulsul paradoxal cu scăderea presiunii arteriale sistolice cu ≥ 20 mmHg în inspir profund;

b) forma subacută, când lichidul se acumulează mai lent, cu tabloul clinic mai puțin dramatic dar la fel de sever. Apariția cianozei, a hipotensiunii arteriale severe și a colapsului sunt mai tardive și de mare gravitate, decesul putând surveni rapid iar unica soluție terapeutică este puncția pericardică evacuatorie.

Semnele clinice obiective sunt cele din pericardita cu lichid. Pulsul paradoxal poate lipsi în tamponadă, când există o insuficiență VS anterioară episodului, hipovolemie sau asociere cu DSA sau insuficiență aortică severă.

Diagnosticul de tamponadă este un diagnostic în principal clinic. Deoarece în producerea și gravitatea tamponadei cardiace pe primul plan este rapiditatea acumulării lichidului și mai puțin cantitatea în sine, importanța cardiomegaliei, fără a ști timpul în care s-a constituit, nu poate reprezenta un semn fidel pentru tamponadă.

ECG: în afara semnelor datorate revărsatului pericardic, pentru tamponadă ar putea pleda: undele P înalte și ascuțite, supradenivelarea intervalului PR, deviația axială stângă, subdenivelarea ST și bradicardia, semn de mare gravitate, care apare de obicei tardiv.

Echo: este un examen de maximă valoare diagnostică, trebuind să preceadă pericardocenteza: în afara prezenței lichidului pericardic, apar semne de debit scăzut transmitral, creșterea diametrului tele-diastolic al VD și micșorarea celui stâng, absența colapsului venei cave inferioare în inspir profund, variații ale fluxului aortic dependente de respirație, ceea ce corespunde pulsului paradoxal.

Investigații paraclinice:

• Radiografia toracică: pentru ca un revărsat pericardic să fie vizibil și să modifice silueta cordului la copil sunt necesari minim 50-100 cm lichid. Silueta cardiacă are un aspect piriform și cu unghiurile cardiofrenice mai puțin ascuțite sau chiar obtuze.

Contururile cordului și ale vaselor mari sunt mai puțin nete, iar aspectul este „în carafă”. Silueta cardiacă depinde de poziție: în clinostatism cordul este globulos, cu unghiurile cardiofrenice relativ ascuțite și, din contră, în poziția așezat sau în ortostatism silueta cardiacă este mai triunghiulară. Uneori se poate observa și umbra cardiacă în mijlocul lichidului pericardic (dublu contur). Comparativ cu umbra cardiacă, pediculul vascular pare îngustat și scurtat. În pericardita fibrinoasă, volumul cardiac este puțin modificat. Radioscopic se poate remarca diminuarea mișcărilor marginilor cardiace, aspect care nu este specific. Modificările rapide ale volumului cardiac la examene succesive, cu creșterea umbrei cardiace pot evoca apariția unui revărsat pericardic.

- **ECG:** semnele sunt în general comune, în toate formele și apar în peste 90% din cazuri. Se notează tahicardie sinusală, microvoltaj al complexelor QRS în toate derivațiile, modificări ale undei T și ST, cele mai caracteristice și datorate ischemiei subepicardice, putând fi însă prezente și miocardite acute. Uneori poate fi prezentă o alternanță a amplitudinii complexelor QRS și a undei T independente de ciclul respirator, mai ales în precordialele drepte. Evoluția undelor ST-T se poate face în mai multe stadii:

- stadiul I = la debut sau pericardita uscată, când apare prima dată durerea: supradenivelare a ST în toate derivațiile, cu excepția aVF și VI;

- stadiul II = normalizarea ST, aplatizarea și apoi inversarea undei T;

- stadiul III = când inversarea undei T este difuză;

- stadiul IV = poate să survină la câteva săptămâni sau chiar luni, undele T se normalizează. În patologia pericardică cronică - pericardita uremică sau tuberculoasă, unda T mai ales poate rămâne negativă pentru o durată mai lungă. Amplitudinea QRS și a undei T este diminuată mai ales în revărsatele mari.

- **Echocardiografia (echo)** bidimensională reprezintă elementul esențial de diagnostic și de urmărire a evoluției revărsatelor pericardice. Echo monodimensională este utilă mai ales în revărsatele mai abundente, dar uneori cu rezultate false prin prezența în vecinătate a unui revărsat pleural sau o mărire importantă atrială stângă ce pot mima un revărsat pericardic. Echo 2D arată aspectul difuz sau localizat al revărsatului pericardic sau sediul său

predominant. În pericardita uscată aspectul echo poate fi normal (fig. 9.63 și 9.64).

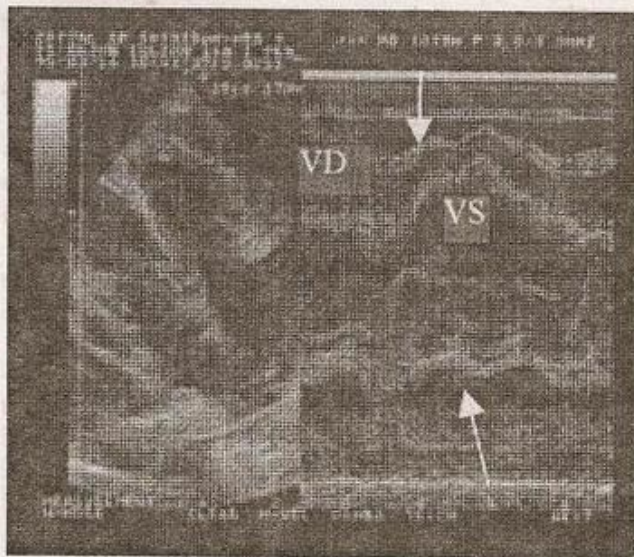


Fig. 9.63 - Pericardită cu lichid (tamponadă) la un băiat de 14 ani, aspect echografic 2D și M.

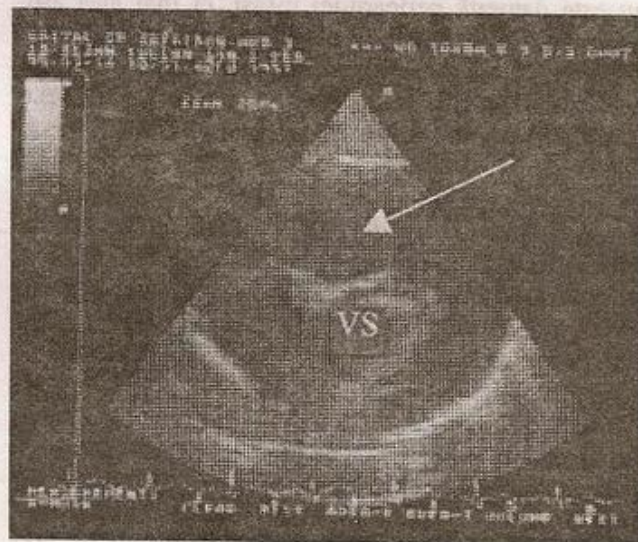


Fig. 9.64 - Pericardită cu lichid (tamponadă) la un băiat de 14 ani, aspect echografic 2D secțiune subcostală.

- **Puncția pericardică** permite, pe de o parte, confirmarea diagnosticului, evidențiind lichidul pericardic și aspectul său și, pe de altă parte, are rol terapeutic în situația revărsatelor pericardice importante și mai ales în tamponadă.

Tehnica puncției pericardice: după sedarea bolnavului și anestezie locală, puncția se poate face pe cale subxifoidiană (Marfan) în poziție semișezând, eventual sub control radiologic sau mai bine echo. Acul de puncție cu un bizou scurt va fi dirijat oblic, la stânga, în sus și în spate, în direcția umărului stâng. La extragerea acului de puncție este util să se lase intrapericardic un cateter suplu, de plastic pentru drenajul cavității.

În revărsatele abundente, cu excepția tamponadei, evacuarea trebuie să nu se facă rapid prin aspirație, ci lichidul să curgă prin forța gravitațională într-un recipient situat mai jos decât bolnavul. Când se suspectează un revărsat purulent sau tuberculos, abordul chirurgical este preferabil, deoarece permite o explorare completă a cavității pericardice, se pot desface eventualele bride facilitând drenajul adecvat sau să se realizeze o biopsie pericardică.

Complicațiile pericardocentezei: înțeparea miocardului, lezarea arterelor sau venelor coronare, hemo-pericard, lezarea arterei mamare interne, pneumotorax, lezarea ficatului. Puncția trebuie să fie făcută sub monitorizare ECG continuă: în momentul în care acul atinge cordul, poate apărea în V5 o marcată supradenivelare a ST care dispare la retragerea acului de puncție.

Examenul lichidului pericardic cuprinde:

a) **aspectul:** purulent în infecții bacteriene; sero-fibrinos ± sanguinolent: tuberculoză, viroze, RAA, colagenoze, uremie, neoplazii, mixedem; chilos: anomalii limfatice sau postoperator; sanguinolent (hemo-pericard): posttraumatic, ruptura anevrismului disecant de aortă, cateterism sau prin cateter central;

b) **examele biochimice și imunologice:** reacția Rivalta ± dozarea proteinelor pentru diferențiere de transsudate (din insuficiența cardiacă); dozarea glucozei – valori scăzute în pericarditele purulente; valoarea trigliceridelor și a colesterolului mult crescută în chilopericard și respectiv în mixedem, valorile adenozin deaminazei pentru etiologia tuberculoasă; evidențierea antigenelor bacteriene prin contraimmunoelectroforeză;

c) **frotiul:** aspectul celulelor, colorațiile Gram și Ziehl Nielsen pentru mycobacterii;

d) **culturi** pentru bacterii și b. Koch, izolare a unor virusuri.

• **Tomografia computerizată și/sau rezonanța magnetică** pot fi utile fără a avea avantaje majore față de echo, dar permit mai ales cercetarea unor defecte congenitale pericardice sau mediastinale.

Diagnostic diferențial:

– alte afecțiuni însoțite de dureri toracice ± febră: afecțiuni respiratorii sau de vecinătate (pneumonii, pleurezii, tumori mediastinale, embolie pulmonară, anevrism disecant de aortă etc);

– cardiomegalii în cadrul anomaliilor congenitale (stenoza valvulară pulmonară severă, coarctarea de aortă la nou-născut, anomalia Ebstein) sau dobândite (miocardite acute, cardiomiopatii dilatative) la care echo permite diferențierea;

– șocul cardiogen sau de altă etiologie, dar datele echo sunt evocatoare pentru afectarea pericardică.

– frecătura pericardică de frecătura pleurală (care nu este prezentă dacă bolnavul este invitat să rămână în apnee).

Forme etiologice de pericardite:

• **Pericarditele septice sau bacteriene** sunt afecțiuni grave prin complicațiile locale, tamponadă și/sau constricție pericardică ulterioară, cât și prin complicațiile generale. Apar cel mai adesea la vârsta de 0-3 ani sau la cei imunodeprimați, cu mortalitate între 25-75%. Pot fi primitive sau secundare diseminărilor din pneumonie, artrită septică, meningită sau osteomielită. Etiologia stafilococică rămâne pe primul plan (5-80% din cazuri).

Pericardita cu Haemophilus însoțește în peste 80% din cazuri infecții ORL sau pulmonare, contaminarea fiind hematogenă. Pericardita cu pneumococ, astăzi mai rară, apare în peste 90% din cazuri prin contiguitate de la o infecție pulmonară, coexistând deseori cu o pleurezie purulentă.

Semnele clinice asociază semne de infecție severă, febră ridicată, tahicardie, slăbire rapidă cu tulburări respiratorii, dispnee, dureri toracice, leucocitoză importantă cu polinucleoză și deviație la stânga a formulei leucocitare, leucopenia având un prognostic rezervat. Hemoculturile pot fi pozitive în 40-80% din cazuri. Izolarea germenului prin culturi din lichidul pericardic sau hemocultură și antibiograma sunt de importanță capitală pentru stabilirea terapiei.

Tratamentul trebuie să fie medico-chirurgical: antibioterapie cu durată de 4-6 săptămâni și drenaj chirurgical (pericardocenteza repetată nu este suficientă), putând duce la reducerea mortalității sub 20% din cazuri. Când culturile sunt negative (germen neidentificat) este indicată asocierea de cefalosporine de a 2-a sau a 3-a generație cu un aminoglicozid.

Evoluția depinde de: precocitatea diagnosticului, vârstă, teren, cu mortalitate mai ridicată în primul an de viață, iar prognosticul este și azi sever. Riscul de constricție pericardică precoce poate fi redus printr-un drenaj chirurgical eficace ± pericardotomie. Urmărirea echo pe termen lung este obligatorie.

• **Pericardita tuberculoasă:** 25% din cazuri survin la pacienți sub 21 ani și rar sub vârsta de 10 ani. Contaminarea pericardului poate fi făcută pe cale limfatică de la o adenopatie mediastinală, prin contiguitate de la un focar tuberculos în evoluție, prin diseminare hematogenă și rar ca apariție izolată sau asociată cu o tuberculoză pulmonară. Lichidul pericardic este serofibrinos sau hemoragic, cu predominanță limfocitară și concentrații peste 50 U/L de adenzin deaminază, marker pentru infecția tuberculoasă. În unele cazuri bacilul Koch poate fi decelat direct pe frotiu, fie prin cultură sau inoculare la cobai. Pericardul este îngroșat, cu prezența de foliuli tuberculoși, formare rapidă de aderențe între cele două foițe pericardice, dar și cu miocardul și țesuturile adiacente.

Clinic: de obicei debutul este insidios, cu pierdere ponderală, transpirații nocturne, dispnee și apariția ulterioară de dureri toracice, rar o evoluție subacută complicată cu tamponadă. Examenul radiologic, ECG, echo nu sunt specifice acestei etiologii. Când se suspectează etiologia TBC, pericardotomia chirurgicală este preferabilă pericardocentezei, deoarece permite și o biopsie pericardică cu un rezultat rapid și de certitudine. IDR la tuberculină este pozitivă în peste 80% din cazuri, dar negativitatea ei nu exclude diagnosticul. Pericardita constrictivă poate surveni ulterior la aproape 100% din cei tratați și până la 50% la cei tratați, cu un prognostic rezervat. Asemenea pericardite ce pot trece neobservate pot să fie la originea majorității pericarditelor constrictive aparent primitive.

Tratamentul trebuie realizat cel puțin inițial în mediu spitalicesc făcând apel la o asociație de 3 tuberculostatice majore (izoniazida, rifampicina, streptomycină etc.) pe o durată de 9-18 luni. Corticoterapia timp de 1-2 luni favorizează reducerea inflamației și resorbția lichidului.

• **Pericarditele acute „benigne“ (idiopatice)** afectează mai ales copilul mare, adolescentul și adultul tânăr, cu frecvență maximă primăvara și toamna.

Etiologia este predominant virală, fiind probată doar în 20% din cazuri. Virusurile pot fi identificate prin culturi din lichidul pericardic, nazofaringe, scaun sau creșterea titrului anticorpilor antivirali. Asocierea frecventă a afectării miocardului (creșterea fracțiunii MB a fosfocreatin kinazei) conferă caracterul de pericardomiocardită acută.

Tablou clinic: debutul în general sever este precedat de o infecție respiratorie sau gastrointestinală virală (40-75% din cazuri) și se prezintă cu dureri toracice apărute brutal, cu iradiere în umărul și brațul stâng, de tipul durerilor anginoase, stare de rău, subfebrilități sau febră, tuse uscată, frecătură pericardică (> 80% din cazuri), asociind frecvent o pleurezie. ECG poate evidenția atât afectarea pericardică, cât și miocardică. Lichidul pericardic este serofibrinos sau serohematic, cu predominanță limfocitară.

Evoluția este în general benignă, cu vindecare în câteva săptămâni, cu prognostic mai favorabil în formele fibrinoase, decât în cele cu lichid. Sunt posibile recăderi și foarte rar tamponadă sau chiar pericardită constrictivă. Leziunile miocardice, deseori neevidente din cauza celor de pericardită, pot conduce în timp la cardiomiopatie dilatativă sau tulburări de ritm.

Tratament: repaus la pat în faza acută a bolii și antiinflamatorii nesteroidiene. Corticoterapia trebuie rezervată numai formelor deosebit de severe, cu risc de tamponadă, putând favoriza recăderile, sau când agenții nesteroidieni nu au avut o acțiune suficientă. Antibioticele nu sunt indicate.

• **Pericardita reumatismală** (5-10% din pacienții cu RAA): frecvența și gravitatea au diminuat concomitent cu acelea ale carditei reumatismale, iar pericardita izolată este extrem de rară. Pericardita este mai rapid ameliorată prin tratament cortizonic decât alte atingeri cardiace reumatismale. Exsudatul poate fi fibrinos, serofibrinos sau serofibrinohematic, iar importanța producției de fibrină explică intensitatea frecăturii. Echo 2D precizează diagnosticul și eventual alte leziuni asociate. Corticoterapia duce la vindecarea pericarditei în cel mult 2 săptămâni, semnele ECG sunt mai durabile, iar frecătura pericardică poate dispărea în câteva ore.

• **Pericardita din bolile țesutului conjunctiv:** poate fi decelată la 10% din copiii cu *artrită reumatoidă*, ca formă uscată sau cu lichid. Antiinflama-

torile nonsteroidiene sunt eficace, dar o scurtă cură de corticosteroizi poate să fie mai eficientă în rezoluția semnelor. În LES, pericardita constituie cea mai frecventă manifestare cardiovasculară (25% din cazuri). În lichidul pericardic se constată reducerea concentrației complementului, prezența anticorpilor antinucleari și/sau a factorului reumatoid. În *boala Kawasaki* până la 1/3 din pacienți pot să aibă revărsat pericardic, rar progresează spre tamponadă prin ruptura unui anevrism coronarian.

În sindromul postpericardotomie revărsatul pericardic (30% din cazuri) este asociat și cu alte semne: febră după prima săptămână de la intervenția chirurgicală, stare de rău, dureri toracice, uneori artralгии, frecătură pericardică și/sau pleurală, tahicardie, retenție de lichide, hepatomegalie; tamponada survine rar. Biologic: uneori leucocitoză cu neutrofilie și creșterea VSH. Examenul radiologic arată lărgirea siluetei cardiace ± reacție pleurală, iar echo stabilește diagnosticul. Sindromul pare a fi datorat unui răspuns imunologic particular al pericardului similar cu cel postinfarct de miocard (sindrom Dressler) sau după traumatismele cordului.

Tratament: antiinflamatorii: aspirină 4-6 săptămâni (sau indometacin), dar și prednison 3-4 săptămâni, care ameliorează dramatic tabloul clinic; diuretice și, la nevoie, drenajul revărsatelor simptomatice.

Prognosticul pe termen lung este în general bun, dar pot apărea recăderi la oprirea terapiei și rar pericardită constrictivă.

- **Pericardita uremică:** există o asocierie bine cunoscută între uremie și pericardită, care poate surveni în stadiul final al insuficienței renale cronice, fără diferențe biochimice notabile între cei cu și fără dializă. Pericardita survine la 35-50% din cazuri la cei fără dializă, incidența scăzând la circa 10% din pacienții care urmează un program de hemodializă. Pericardocenteza trebuie efectuată la pacienții cu infecții bacteriene sau la cei cu revărsat lichidian abundent de tipul tamponadei. La pacienții stabili terapia dialitică poate să rezolve majoritatea acestor revărsate; antiinflamatorii ameliorează durerea toracică dar nu au efect asupra reacției lichidiene.

- **Pericarditele neoplazice:** primitive (mezoteliome, angiosarcome); metastatice, cel mai frecvent prin contiguitate în: limfomul Hodgkin și lim-

foamele nonhodgkiniene, sarcome, neuroblastomul, tumora Wilms, leucemii. Caracteristic, revărsatul pericardic este aproape întotdeauna hemoragic. Evidențierea celulelor neoplazice în lichidul pericardic permite diagnosticul în tumorile pericardice primitive sau metastatice la care biopsia nu poate fi efectuată decât prin toracotomie. Pericarditele neoplazice trebuie diferențiate de revărsatele pericardice secundare iradierii terapeutice a mediastinului. Echo 2D poate evidenția alături de revărsat prezența unor mase echogenice în spațiul pericardic. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară pot aduce date suplimentare privind leziunile tumorale pericardice și intratoracice.

Pericardita constrictivă

Este rară la copil, reprezentând ultima etapă a unei inflamații pericardice acute sau cronice.

Etiologia este similară cu aceea a pericarditelor acute, fiind complicația unei pericardite acute cu revărsat, mai ales purulentă și tuberculoasă, rar după pericardita „benignă” și postradioterapie, excepțional după traumatism cardiac, pericardită uremică, reumatismală.

Anatomie patologică: pericardul este fibrozat, îngroșat, uneori calcificat, iar cele două foițe sunt complet fuzione, coexistând uneori și cu focare de inflamație. Fibroza epicardică adesea se întinde și la straturile subepicardice ale miocardului, care frecvent pot avea modificări atrofile prin perturbarea perfuziei miocardice secundară leziunilor pericardice.

Fiziopatologie: pericardul fibros și necompliant provoacă tulburări hemodinamice severe prin restricția expansiunii diastolice a ventriculelor, ducând în timp la o insuficiență cardiacă cronică hipodistolică. Funcția diastolică precoce nu este perturbată, dar umplerea medie și tardivă ventriculară este redusă, cu creșterea presiunii venoase centrale și transcapilare pulmonare; funcția ventriculară sistolică rămâne normală. Creșterea presiunii venoase sistemice în inspir produce turgescența jugularelor (semnul Kussmaul). Pulsul paradoxal este rareori prezent și este întâlnit doar atunci când apare și un revărsat pericardic important. Când fibroza se extinde și la miocardul subepicardic sau survine și o ischemie miocardică prin compresiunea arterelor coronare, fracția de ejeție și debitul cardiac se prăbușesc.

Afectarea miocardică este un factor de prognostic defavorabil și poate explica rezultatele mediocre ale pericardectomiei.

Tabloul clinic include: oboseală, intoleranță la exercițiu, turgescență jugulară, sindrom de adiaștolie (sindrom Pick = hepatomegalie pulsatilă și dureroasă, distensie abdominală, ascită), revărsate pleurale, rar edeme la nivelul membrelor inferioare, hipotensiune arterială și pensarea TA diferențiale, retracția sistolică a șocului apexian. Tusea și dispneea apar la creșteri ale presiunii venoase de peste 15 mmHg, iar cianoza și pulsul paradoxal survin rareori. *Auscultator*, caracteristic este zgomotul protodiastolic – „pericardial diastolic knock”, iar zgomotele cardiace pot fi asurzite, cu zgomotul II adesea ușor dedublat și fix.

Investigații paraclinice:

Examen radiologic: cordul este de volum variabil, uneori normal în formele cronice, dar mărit în formele subacute, cinetica mișcărilor marginilor cordului este diminuată; calcificările sunt rare la copil și mai bine vizibile pe incidența de profil.

ECG: microvoltaj al QRS și tulburări de repolarizare ventriculară cu inversarea undelor T și mai rar (20%) lărgirea și croșetarea undei P.

Echo monodimensională: pericard hiperechogen, mișcare anterioară protodiastolică a septului (*early diastolic notch*), cu mișcare septală anterioară bruscă presistolică (*atrial systolic notch*) care survine la sfârșitul undei P, rigiditatea peretelui ventricular stâng, panta FE foarte rapidă.

Echo 2D: pericardul este îngroșat și foarte dens, fața sa posterioară este adesea imobilă, bombarea septului în diastolă spre VS, umplerea diastolică precoce foarte rapidă în inspir, dilatația venei cave inferioare care nu se colabează în inspir.

Cateterismul și angiografia evidențiază presiuni ridicate în cavitatea dreaptă, creștere moderată a presiunii arteriale și transcapilare pulmonare, iar curba presiunilor ventriculare cu un aspect caracteristic: „dip plateau” (cădere precoce a presiunii diastolice – urmată de platou); permit evaluarea exactă a volumelor sistolice și diastolice și a fracției de ejecție a VS; permit diferențierea de cardiomiopatia restrictivă sau forma contractată a fibroelastozei.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică pot aduce date suplimentare despre sediul leziunii.

Forme clinice: formele subacute evoluează de obicei într-un singur episod, iar din cauza afectării

miocardice prognosticul în general este sever și terapia chirurgicală are rezultate mediocre. Formele cronice cu evoluție mai mulți ani, cu diagnostic frecvent tardiv pot produce un veritabil „nanism pericardic”.

Complicații: tulburări de ritm, enteropatia exsudativă cu denutriție, hipoproteinemie și edeme.

Tratamentul este esențial chirurgical: pericardectomie, ale cărei rezultate sunt dependente în principal de starea miocardului subiacent, putând fi foarte bune în unele forme cronice cu alură primitivă, dar mai puțin bune în formele supurate subacute, în pericardita după radio- și chimioterapie. Supraviețuirea la 5 ani oscilează între 74 și 84%.

Bibliografie selectivă

- BEVERLY H.L., BRAUNWALD E.: In Braunwald E. și colab.: Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992, p. 1469-1509.
- BROOK M.M.: In: Nelson Essentials of Pediatrics, ed. a 3-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 536-537.
- DUPUIS CL. (ed.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flammarion-Médecine-Sciences, Paris, 1991, p. 546-558.
- GRIGORESCU-SIDO PAULA (sub red.): Tratat elementar de pediatrie. Vol. I. Edit. Casa cărții de știință, Cluj-Napoca, 1998, p. 296-302.
- HOFFMAN J.I.E., STANGER P.: In: Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Prentice Hall International, New Jersey, 1996, p. 1530-1531.
- RHEUBAN S.C.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1531-1540.

INFECȚIA HIV ȘI AFECTAREA CARDIACĂ

Eugen Pascal Ciofu

Suferința cardiacă în SIDA este considerată azi o cauză importantă de boală cardiacă simptomatică (Kasper, 1994).

În anul 1995, OMS raporta un număr de peste un milion de cazuri de SIDA în lume, Europa plătând-se pe al III-lea loc (după America și Africa), dacă ne referim la numărul de bolnavi. Proportia cazurilor noi înregistrate a crescut cu 20% în 1994 față de 1993. Se estimează că numărul persoanelor

infectate HIV este de aproximativ 16 milioane, la care se adaugă un milion de copii (OMS, 1995).

Primul caz de infecție HIV în România a fost raportat în 1985. Țara noastră are o situație particulară dacă ne referim la infecția HIV/SIDA, și anume aceea că din totalul persoanelor care suferă de SIDA doar 7% sunt adulte, restul fiind copii. Această proporție de 93% copii dintre bolnavii cu SIDA din România face ca mai mult de jumătate din copiii bolnavi ai Europei să trăiască în țara noastră. O altă particularitate a bolii copiilor din România este legată de modalitatea de transmitere a virusului. Pe când în țările dezvoltate copiii sunt infectați vertical (maternofetal), în țara noastră domină infecția orizontală (postnatală) dobândită parenteral ca infecție nozocomială, ca recipient de transfuzii sau de cauză necunoscută.

Pandemia infecției cu HIV care evoluează la sfârșitul secolului al XX-lea a ocazionat cercetări extensive, astfel că se știe că această boală este cea mai studiată afecțiune din toată istoria medicinei.

SIDA are manifestări multisistemice, inclusiv afectare cardiacă. Aceasta a fost variabil raportată, deoarece există discordanță între incidența manifestărilor clinice (5-6% din bolnavi) și demonstrarea lor echocardiografică sau histopatologică, care măsoară numărul cazurilor la peste 50% dintre bolnavii care suferă de SIDA. Există o relație bine definită între deteriorarea imunității celulare (scăderea numărului de limfocite CD4+) și prezența anomaliilor echocardiografice.

Primele date referitoare la afectarea cardiacă în SIDA au fost colecționate retrospectiv, autorii evidențind miocardită la 45% dintre bolnavii autopsiați cu SIDA. Autran (1983) descrie primul sarcom Kaposi miocardic la un adult. Inițial s-a emis ipoteza că afectarea cardiacă în SIDA s-ar datora infecțiilor oportuniste cu virusuri cardiotrope, toxoplasmoză sau fungi, favorizate de imunodeficiența celulară de care suferă bolnavul.

Etiologie: Calabrese (1987) raportează primul izolarea și cultivarea virusului HIV din fragmente de biopsie endomiocardică obținute de la un bolnav care suferea de SIDA și cardiomiopatie dilatativă, dar i s-a reproșat că fragmentele astfel obținute ar fi putut fi contaminate cu sângele bolnavului. În anul 1990, W.W. Grody a demonstrat că afectarea cardiacă în SIDA se datorește acțiunii directe a virusului HIV îndreptate împotriva fibrei musculare

miocardice. Autorul a identificat secvențe de acid nucleic HIV în secțiunile obținute din miocardul bolnavilor cu SIDA. Se dovedea astfel că miocitul cardiac face parte dintre celulele țintă ale virusului HIV. Utilizând tehnica hibridizării in situ a ADN cu țesut cardiac obținut post-mortem, se identifică secvențe de acid nucleic caracteristice virusului HIV în 27% din cazurile examinate. Există și cazuri demonstrate în care suferința cardiacă ar putea fi atribuită infecțiilor oportuniste cu virusuri cardiotrope (virusul Epstein-Barr, virusul infecției citomegalice) sau infecției cu *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium avium*. Zidovudina, tratament cu acțiune antiretrovirală a fost și ea incriminată a avea rol în deteriorarea funcției miocardice.

Anatomie patologică: afectarea cardiacă din SIDA este descrisă ca miocardită sau cardiomiopatie dilatativă. Epanșamentul pericardic și endocardita trombotică neinfecțioasă completează varietatea manifestărilor cardiace, din care nu lipsesc sarcomul Kaposi cu localizare miocardică sau pericardică (descriș numai la adulți), limfomul non-hodgkinian.

Majoritatea bolnavilor cu SIDA au cordul mărit de volum (160% față de greutatea normală); pentru o parte din cazuri, hipertrofia cavităților drepte a fost atribuită suferinței pulmonare concomitente.

Examinarea microscopică evidențiază edemul interstițial însoțit de infiltrat inflamator cu celule mononucleare ca fiind cea mai constantă leziune. Fibrele musculare, disociate de edem prezintă o gamă largă de leziuni distrofice, de la vacuolizare celulară sarcoplasmică, la ștergerea striatiilor și depleție celulară de glicogen, dilacerări ale sarcomerelor prin edem și acidifierea progresivă a sarcoplasmiei, evidențiată prin accentuarea progresivă a fucsinofiliei (colorație Lie) (fig. 9.65). Leziunile de miocardită nu corespund criteriilor Dallas, infiltratul limfocitar local nefiind întovărășit de zone de necroză. Există zone de necroză miocardică neinflamatorie prin procese ischemice neaterosclerotice. Hipertrofia fibrelor miocardice, mărirea de volum a nucleilor caracterizează tabloul histologic al cardiomiopatiei SIDA.

Manifestări clinice: cea mai pregnantă caracteristică este discordanța dintre raritatea manifestărilor clinice (5-6% din cazurile de SIDA) și autenticitatea suferinței cardiace, demonstrabilă prin mijloace de diagnostic neinvaziv. O cantitate mică de lichid pericardic și disfuncția ventriculară nu pot fi detectate clinic.



Fig. 9.65 - Miocardul în sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), aspect histopatologic (HE 128 ×). Miocardită interstițială cu infiltrat cu limfocite, edem interstițial difuz, alterarea striatiilor cardiomiocitelor.

Afectarea cardiacă în SIDA se caracterizează prin semne de insuficiență cardiacă congestivă sau tamponadă, mult mai rar tulburări de ritm. Afectarea pulmonară concomitentă face ca o parte din simptomatologia bolnavului să fie atribuită bolii respiratorii. Edemele periferice sau edemul pulmonar, dispneea, hepatomegalia și scăderea capacității de efort sunt semnele clinice cele mai frecvente.

Explorări paraclinice:

Radiografia cardiopulmonară evidențiază boala pulmonară (pneumonia interstițială limfoidă la copil) sau infecțiile oportuniste. 50% dintre bolnavi au cardiomegalie.

ECG: există modificări frecvente, fără a avea caracter specific. Tahicardia sinusală (50-60%) este semnalată chiar în absența insuficienței cardiace manifeste. Au mai fost întâlnite tulburări primare de repolarizare ventriculară (ST subdenivelat, unde T negative sau aplatizate), unde Q patologice în DII-DI și aVL, QT prelungit. Tulburările severe de ritm sunt rar întâlnite, dar este citată torsada vârfurilor la bolnavi tratați cu pentamidină pentru *Pneumocystis carinii*.

Echocardiografia 2D este considerată metoda optimă de monitorizare a bolnavului cu SIDA. Cele mai importante anomalii constatate echografic sunt următoarele: funcția hiperdinamică a VS (1), scăderea contractilității VS (2), dilatarea VS (3), hipertrofia inadecvată a VS (4), creșterea masei VS ca indicator precoce al cardiomiopatiei SIDA (5), ano-

malii în umplerii diastolice ale VS, care precedă disfuncția sistolică (6), epanșament pericardic (7).

FE (fracția de ejeție) și FS (fracția de scurtare) evoluează paralel (corelație 0,99). FE sub 28% semnifică un prognostic rezervat. Disfuncția miocardică este cuantificată de scăderea contractilității.

Aprecierea contractilității prin FS poate conduce la erori de interpretare în condițiile cardiomiopatiei SIDA, mai ales la copilul sub 2 ani. În aprecierea contractilității trebuie luată în calcul valoarea presarcinii sau postsarcinii (Lipschultz). O valoare ridicată a presarcinii va supraestima contractilitatea exprimată prin FS, iar o creștere a postsarcinii o va subestima. O treime din cazurile cu valori mici ale FS au de fapt contractilitate normală și doar încărcare diferită. În special sub vârsta de 2 ani, există o corelație modestă între FS și contractilitate; în schimb, diagnosticul de cardiomiopatie trebuie argumentat cu dovezi ale scăderii contractilității miocardice.

Evoluție: mortalitatea de cauză cardiacă în SIDA este raportată în 1-6% din cazuri. Cardiomiopatia SIDA este cu atât mai severă și mai probabilă cu cât numărul CD4 este mai scăzut (corelația este evidentă în stadiile finale ale bolii). Pentru adult, valoarea „critică” a limfocitelor CD4+ este de 500/mm³, în timp ce la copil valorile sunt sub 500/mm³. S-au descris și cazuri de morți subite. Supravegherea echo 2D și Holter a acestor bolnavi trebuie să devină o practică curentă.

Tratamentul afectării cardiace urmărește creșterea confortului bolnavului și este reprezentat de vasodilatatoare (captopril 3-6 mg/kg corp/zi la copil), medicamente inotrop pozitive și diuretice. Terapia cu zidovudină și interferon α a fost acuzată de efecte cardiotoxice, nedovedite în unele studii recente. Tratarea concomitentă a infecțiilor oportuniste demonstrate nu va fi pierdută din vedere. Administrarea periodică de imunoglobulină i.v. în SIDA la copil are efecte benefice.

Bibliografie

- ANDERSON D.W., VIRMANI R.: Emerging patterns of heart disease in human-immunodeficiency virus infection. *Human Pathol.* 1990; 21(3):253-9.
- ARETZ H.T., BILLINGHAM M.E., EDWARDS W.D.: Myocarditis: A histopathologic definition and classification. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 1986; 1:3-14.

- AUTRAN B.R., GORIN I., LERBOWITZ M.: AIDS in a Haitian women with cardiac Kaposi sarcoma. *Lancet* 1983; 1:767-8.
- BIERMAN F.: Guidelines for diagnosis and management of cardiac disease in children with HIV infection. *J. Pediatr.* 1991; 119(1):953-6.
- CALABRESE L.H., PROFFIT M.R., YEN-LIEBERMAN B., HOBBS R.E., RATLIFF N.B.: Congestive cardiomyopathy and illness related to the AIDS associated with isolation of retrovirus from myocardium. *Ann. Int. Med.* 1987; 107:691-2.
- CHEITLIN M., KEE L., HOLLANDER H., MODIN G., SOMELOFSKI C., SCHILLER H.B.: Changes of left ventricular systolic function by quantitative ECHO Doppler from prospective long-term controlled study of HIV infected patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994 (febr.):364 A.
- CIOFU C., CIOFU E.P., SIMION C., LAKY D., TOMESCU M.: Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome in children. *Cardiol. Young* 1994; 4(suppl. 1):22.
- CIOFU E.P., CIOFU C., SIMION C., IAGĂRU N., ANCA I., TEODORESCU M., LAKY D., PĂUN L., PENCIU A.: Afectarea cardiacă în SIDA la copil. *Rev. Rom. Cardiol.* 1995; 5(1):54-9.
- CIOFU E.P., CIOFU C., SIMION C., ISPAS D.: În V. Popescu (red.): Corelație între performanța ventriculului stâng și funcția imunitară la copil. *Progrese recente în pediatrie. Asoc. Med. Rom./Soc. Rom. Pediatr.*, București, 1996, p. 314.
- COHEN I.S., ANDERSON D.W., VIRMANI R.: Congestive cardiomyopathy on association with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.* 1986; 315:628-30.
- FALLON J., EDDY J., WIENER L., PIZZO P.A.: Human immunodeficiency virus infection in children. *J. Pediatr.* 1989; 114(1):1-30.
- GRODY W.W., CHENG L., LEWIS W.: Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66:203-6.
- JOSHI V.V., GADOL C., CONNOR E., OLESKE J.M., MENDELSON J., MARIN-GRACIA J.: Dilated cardiomyopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathol.* 1988; 19(1):69-73.
- JOSHI V.V.: Pathology of childhood AIDS. *Pediatr. Clin. North Am.* 1991; 38(1):97-120.
- KASPER E.K., AGEMA W.R.P., HUTCHINS G.M., DECKERS J.W.: The causes of dilated cardiomyopathy: A clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23:586-90.
- KAUL S., FISHBEIN M.C., SIEGEL R.J.: Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome: a 1991 update. *Am. Heart. J.* 1991; 122(2):535-44.
- LEVY W.S., SIMON G.L., RIOS J., ROSS A.M.: Prevalence of cardiac abnormalities in human-immunodeficiency virus infection. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63:86-9.
- LEWIS W., DORN G.W.: Cardiac structure and function in HIV infected children. *New Engl. J. Med.* 1993; 328(7):513-4.
- LIPSHULTZ S.E., CHANOCK S., SANDERS S.P., COLAN S.D., PEREZ-ATAYDE A., MCINTOSH K.: Cardiovascular manifestation of human immunodeficiency virus infection in infants and children. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63:1489-97.
- LIPSHULTZ S.E., ORAVE J., SANDERS S.P., HALE A.R., MCINTOSH K., COLAN S.D.: Cardiac structure and function in children with HIV infection treated with zidovudine. *New Engl. J. Med.* 1992; 327:1260-5.
- LIPSHULTZ S.E., ORAVE J., SANDERS S.P., MCINTOSH K., COLAN S.D.: Limitation of fractional shortening as an index of contractility in pediatric patients infected with human immunodeficiency virus. *J. Pediatr.* 1994; 125(4): 563-70.
- LUGINBUHL L.M., ORAVE J., MCINTOSH K., LIPSHULTZ S.E.: Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV - infection. *JAMA* 1993; 269(22): 2869-74.
- PANAYIOTOU H., RAMSEY K., BIKKINA M., SHAROOK A., MASSEY C.V.: Increased left ventricular mass, rather than atrophy is a precursor of cardiomyopathy in AIDS patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994 (febr.); 365 A.
- PĂUN L.: Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Edit. Medicală, București, 1988.
- PEZZANO A.: Cardiopatie e AIDS. *Medicine. Communication, Vigano e Vigano, Monza*, 1992.
- REILLY J.M., CUNNION R.E., ANDERSON D.W., O'LEARY T.J., SIMMONS T., LANE H.C., FAUCI A.S., ROBERTS W.C., VIRMANI R., PARRILLO J.E.: Frequency of myocarditis, left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62:789-93.
- STEFFEN H.M., MÜLLER R., SALZBERGER B., FÄTKENHEUR G., SCHRAPPE M., GRIEBENOW R.: Left ventricular dilatation in HIV infection: the role of clinical disease stage and zidovudine therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994 (febr.); 365 A.
- DE ZUTTERE D., COUDRAY N., FORCE G., CHAMPETIER de RIBES D., POURNY J.C., ANTONY Y., LECARPENTIER CHENLA D.: Abnormal left ventricular diastolic function in symptomatic and asymptomatic human immunodeficiency virus carriers. Documentation by ECHO-DOPPLER and digitalised M. mode measures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994 (febr.); 365 A.
- ***: Revised Classification-System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children less than 13 Years of Age - MMWR 1994; 43:RR-12.
- ***: Buletin OMS 1995; 72(5):12.

PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ (PVM)

Alexandru Grigore Dimitriu

Definiție: anatomofuncțional, PVM constă în deplasarea uneia sau a ambelor foiețe mitrale și/ sau a punctului lor de coaptare deasupra inelului mitral (planul joncțiunii atrioventriculare) în timpul sistolei ventriculare.

PVM poate fi:

- primar sau idiopatic, cel mai frecvent;
- secundar: PVM este asociat cu alte anomalii: tulburări ereditare ale țesutului conjunctiv (sindrom

Marfan, sindrom Ehlers-Danlos – tipurile I, II, IV), sindromul Stickler, boala polichistică renală, osteogeneza imperfectă, sindromul cromozomului X fragil, pseudoxanthoma elasticum etc.; anomalii scheletice; hipomastia; hipomagneziemia; sindromul Turner, sindromul Noonan; anomalii cardiace congenitale (DSA, DSV, PCA, coarctarea de aortă, anevrismul septului interatrial, transpoziția marilor vase, absența pericardului, stenoza subvalvulară și supravalvulară aortică); cordul atleților; sindromul QT lung congenital; sindromul Wolff Parkinson White; distrofia musculară; cardiomiopatii dilatative sau hipertrofice; miocardite;

Termeni sinonimi: sindrom Barlow, sindromul de clic mezosistolic și suflu telesistolic, sindromul valvelor mitrale balonizate, sindromul „floppy mitral valve”, valve mitrale mixomatoase, sindromul cuspidelor redundante etc.

Incidență: constituie cea mai frecventă anomalie cardiacă a subiecților tineri: 5% din populația generală de toate vârstele și până la 17% dintre femeile sub 30 ani (studiul Framingham). Diferențele între incidențele PVM comunicate de diferiți autori sunt datorate în principal nerespectării criteriilor clinice și echocardiografice astăzi admise, cu posibilitatea supraevaluării acesteia.

Anatomie patologică: aspecte variabile ca importanță: degenerescență mixoidă a aparatului valvular mitral cu acumulare de mucopolizaharide, mai ales în zona spongioasă a valvei, fără reacție inflamatorie, dar cu pierderea arhitecturii valvulare normale; valvele sunt flasce, redundante, uneori ondulate, cu leziuni predominante în porțiunea medie a valvei posterioare și în vecinătatea comisurii postero-mediane; cordajele sunt subțiri, alungite, rareori îngroșate, uneori cu rupturi ale cordajelor spontan sau prin endocardită infecțioasă; creșterea deseori și a diametrului inelului mitral; afectarea valvulară este deseori progresivă; se pot asocia degenerescența mixoidă a valvei tricuspide.

Fiziopatologie: punerea în tensiune maximă în mezosistolă a valvelor care proemină în atriul stâng ca o parașută produce clicul mezosistolic. Când coaptarea celor două foite în sistolă nu mai este posibilă apar regurgitarea mitrală, cât și suflul telesistolic, PVM constituind astfel și o cauză importantă pentru endocardita infecțioasă.

Tablou clinic: la adult PVM este în peste 80% din cazuri simptomatic, în schimb, cea mai mare

parte a copiilor sunt asimptomatici chiar și în numeroase cazuri care asociază o regurgitare mitrală progresivă. Deseori la copil depistarea PVM este consecința unui examen de rutină sau pentru o afecțiune intercurrentă, când se evidențiază prezența clicului și/sau a suflului telesistolic.

Există diferențe între cele două tipuri de PVM:

a) *PVM anatomic*, în general asimptomatic și la care semnele subiective și cele ale examenului clinic nu sunt direct legate de gradul disfuncției valvelor mitrale și progresia regurgitării mitrale. Uneori primele semne pot fi cele ale unor complicații redutabile: endocardită infecțioasă, fenomene tromboembolice, aritmii și mai rar moarte subită sau insuficiență cardiacă;

b) *sindromul PVM*, în care simptomatologia este mai evidentă, dar nu poate fi explicată doar prin existența leziunii singure, ci este datorată asocierii anomaliei anatomice cu o disfuncție autonomă sau neuroendocrină: anomalii ale reglării catecolaminelor cu valori sanguine crescute ale acestora, ale baroreflexelor, ale factorului atrial natriuretic etc.

Astfel pot apărea: palpitații, oboseală, dispnee de efort până la intoleranță de efort, dureri toracice, tahicardie, lipotimii, sincopă, semne neuropsihice (anxietate până la panică, migrenă, cecitate tranzitorie). Durerile precordiale sunt în general atipice, variabile ca intensitate. Deseori sunt prezente semne de hiperexcitabilitate neuromusculară prin spasmofilie normocalcemică. Copiii, cel mai adesea de sex feminin, au un aspect longilin, astenic, având anomalii scheletice minore: spată plat, scolioză, pectus excavatus, hiperlaxitate ligamentară, iar adolescențele au hipomastie.

Ausculția este caracteristică, dar variabilă deseori de la un examen la altul și cu modificarea poziției. Se pot decela: *clic mezosistolic* izolat apical și *suflu telesistolic*, suflu telesistolic mitral izolat, *suflu holosistolic* mitral izolat. Clicul mezosistolic nonejecțional se auscultă la vârful cordului, având uneori intensitate mare. Trebuie să nu fie confundat cu zgomotul II cardiac și zgomotul II cu zgomotul III. *Suflul telesistolic* apical este în general dulce, de frecvență înaltă și uneori poate fi auzit doar în anumite poziții. Alteori este rugos, crescendo sau descrescendo în cazul rupturii de cordaje. Ausculția poate fi însă și mută sau atipică: uneori zgomotul I poate fi accentuat din cauza remanierii valvei, iar rar se percepe un zgomot diastolic da-

torat valvelor mitrale îngroșate. Beta-blocantele pot atenua până la abolire auscultația PVM.

Unele manevre pot modifica auscultația în PVM:

a) manevre care cresc dimensiunile și volumul ventriculului stâng (administrare de fenilefrină, metoxamină, schimbare rapidă a poziției din așezat în culcat sau din picioare în squatting, bradicardia): reduc gradul de prolaps și de regurgitare mitrală, deplasează clicul spre zgomotul II și scurtează suflul telesistolic;

b) manevre care reduc dimensiunile și volumul VS (administrare de nitrit de amil, manevra Valsalva, trecere bruscă din poziția culcat în așezat sau din așezat în picioare, tahicardia): cresc precocitatea în sistolă și importanța prolapsului și a regurgitării mitrale, cu deplasarea clicului spre zgomotul I, alunșirea și intensificarea suflului.

Explorări paraclinice:

Fonocardiograma poate fi utilă pentru demonstrarea prezenței clicului și evidențierea caracterelor suflului telesistolic.

ECG poate prezenta în peste 50% din cazuri modificări în general nespecifice, care pot varia în cursul evoluției:

- tulburări de repolarizare ventriculară (unde T negative în derivațiile DII, DIII, aVF, V5, V6;

- tulburări de ritm (înregistrare Holter): extrasistole atriale, ventriculare, accese de scurtă durată de tahicardie paroxistică supraventriculară și chiar de fibrilație atrială sau ventriculară, aritmii ventriculare complexe. Incidența sindroamelor de preexcitație ventriculară este de trei ori mai mare ca la normal. Asocierea uneori cu interval QT prelungit ar putea favoriza aritmiile ventriculare severe și chiar moartea subită. Efortul și beta-blocantele pot modifica aspectul ST-T;

- blocuri atriоventriculare gradele I-III, bloc de ramură dreaptă sau stângă;

- deviație axială stângă, mai ales în cazurile cu importantă regurgitare mitrală, hipertrofie VD, dilatație atrială dreaptă sau hipertrofie VS. Se notează prevalența mai mare a potențialelor ventriculare tardive asociate cu risc crescut de aritmii ventriculare complexe.

Examenul radiologic al cordului este în general normal în absența altor cardiopatii congenitale sau dobândite sau a unei insuficiențe mitrale severe.

Echocardiografia (echo) reprezintă tehnica de diagnostic de elecție, datele obținute în echo 2D

fiind mai sensibile și mai precise decât în modul M:

- *Echo mod M*: în principal se evidențiază la valva mitrală posterioară: un recul anormal posterior telesistolic („în cuib de rândunică”) sau holo-sistolic („în hamac”), cu o adâncime ≥ 3 mm și respectiv ≥ 5 mm. În diastolă valva mitrală anterioară poate avea un aspect hiperechogen cu linii sistolice multiple, însoțit de mișcare sistolică anterioară, creșterea vitezei pantei FE și a amplitudinii pantei DE. Se citează închiderea parțială sau completă în telesistolă a sigmoidelor aortei, un timp de ejeție aortic prelungit, hiperchinezie ventriculară stângă, prolaps tricuspidian asociat.

- *Echo 2D* în incidențele: parasternal stâng axa lungă (datele cele mai corecte și fiabile), cât și apical 4 cavități sau subxifoidian 4 cavități, evidențiază: bombare sistolică anormală în atrul stâng a uneia sau ambelor foite mitrale $\pm$ deplasarea în atrul stâng a punctului de coaptare a valvelor; îngroșarea valvelor mitrale (degenerescența mixomatoasă) care sunt redundante (> 5 mm) în diastolă; dilatarea inelului mitral; aspect ondulat al valvei mitrale anterioare adesea în protodiastolă; prolaps tricuspidian asociat.

- *Echo Doppler* permite evidențierea și evaluarea cantitativă a regurgitării mitrale și/sau tricuspidiene asociate (fig. 9.66, 9.67).

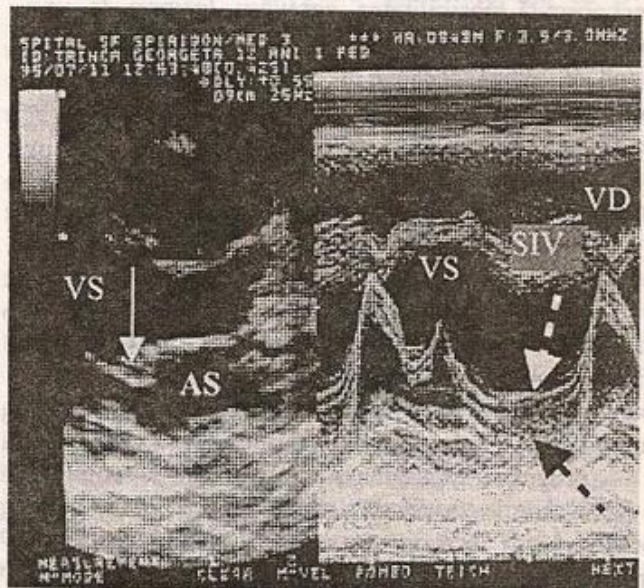


Fig. 9.66 - Prolaps valvular mitral pansistolic, aspect echografic 2D și mod M. Valve mitrale redundante.

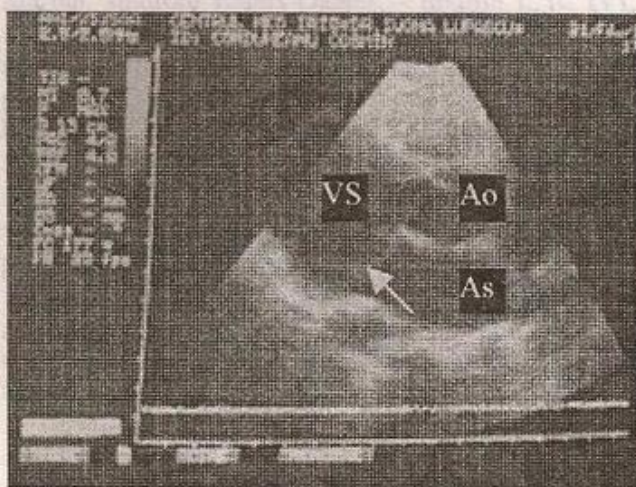


Fig. 9.67 - Prolaps valvular mitral, ecografie 2D axul lung parasternal stâng.

Cateterismul și angiocardiografia sunt foarte rar necesare pentru stabilirea diagnosticului PVM la copil. Pot fi însă utile pentru investigarea altor leziuni cardiace, regurgitări mitrale severe sau asocierea de leziuni ale arterelor coronare etc. Criteriile de diagnostic în PVM sunt prezentate în tabelul 9.XV.

Evoluție și prognostic: prognosticul PVM izolat la copil este excelent pe termen lung, deși este recunoscută posibilitatea agravării leziunii la unii pacienți. Insuficiența mitrală importantă este rară la copil în afara asocierii cu sindromul Marfan, când se poate pune problema protezării valvulare. Ruptura cordajelor este excepțională.

Complicații (favorizate în principal de insuficiența mitrală și redundanța valvulară):

- endocardita infecțioasă, care survine mai ales la adult (5,3-8,2%);
- aritmiile cardiace, care pot fi evidențiate clinic și ECG atât în repaus, cât și în efort. Înregistrarea Holter poate fi necesară la pacienții care prezintă palpitații, amețeli, sincope, lipotimii, dureri toracice importante, istoric familial de moarte subită;
- progresia regurgitării mitrale, rară la copil;
- ischemia cerebrală: accidente vasculare cerebrale (atacuri ischemice tranzitorii, hemiplegie acută, infarct cerebelos, amauroză tranzitorie, ocluzie arteriolară retiniană), abcesul cerebral - foarte rar la copil, mai frecvent la adult;

TABELUL 9.XV

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ

Criterii majore	Criterii minore
Auscultația Clic mezosistolic/telesistolic ± suflu telesistolic	Auscultația Zgomotul I accentuat + suflu holosistolic apical
Echocardiografia bidimensională Deplasare marcată (>3 mm) a punctului de coaptare în parasternal stâng și/sau apical Deplasare ușoară/moderată superioară în sistolă a foitelor mitralei asociată cu: - ruptură de cordaje/dilatația inelului mitral - regurgitare mitrală (la Doppler) Recul superior asimetric al uneia dintre foiele mitralei în parasternal stâng și/sau apical	Echocardiografia bidimensională Deplasare superioară în sistolă izolată moderată a foiei posterioare a mitralei Deplasare sistolică moderată a punctului de coaptare a celor două foie ale mitralei
Echocardiografia monodimensională Prolaps telesistolic important + îngroșarea foiei anterioare	Echocardiografia monodimensională Recul posterior pansistolic al mitralei
Echocardiografia + auscultația Deplasare moderată a punctului de coaptare a foitelor mitralei asociată cu clic mezo- sau telesistolic intens sau suflu holosistolic sau telesistolic intens apical sau „whoop“/„honk“ telesistolic	Echocardiografia + anamneza Deplasare în sistolă moderată a punctului de coaptare a foitelor mitralei asociată cu: - atacuri cerebrale ischemice tranzitorii la tineri/amauroza fugace - rude de gradul I cu criterii majore de PVM

- moartea subită, excepțională la copii, mai ales la cei cu factori de risc: aritmii ventriculare complexe, regurgitare mitrală importantă, prelungirea intervalului QT, antecedente de sincope, palpitații, anamneză familială de moarte subită.

Tratament: forma asimptomatică a PVM nu necesită tratament și nici restricție a efortului fizic, ci doar o supraveghere echo. Cei ce fac sport de competiție, asimptomatici, cu regurgitare redusă sau absentă, dimensiuni și funcție normală a VS, tractul aortei normal, toleranță normală la testele de exercițiu, fără aritmii cardiace pot participa la competiții sportive. Pacienții simptomatici necesită însă o evaluare completă, inclusiv evaluare Holter. Pacienții simptomatici cu oboseală, dispnee și dureri toraci-

ce, dar fără PVM complicat și care nu prezintă aritmii, necesită doar urmărire echocardiografică. În caz de intoleranță funcțională, palpitații, tulburări de ritm paroxistice, se recomandă o evaluare cardiologică completă repetată și beta-blocante (propranolol) care reduc incidența aritmiilor, scad frecvența cardiacă, reduc anxietatea și durerile toracice.

Anulvalvuloplastia mitrală, preferabilă unei protezări valvulare este rareori necesară la copiii cu PVM și doar în cazul unor insuficiențe mitrale severe progresive, după rupturi de cordaje, endocardită infecțioasă sau unele forme severe de sindrom Marfan. Profilaxia endocarditei infecțioase este necesară în PVM însoțit de regurgitare mitrală și/sau îngroșare a valvelor ≥ 5 mm, simptomatice sau nu, conform recomandărilor AHA.

Bibliografie selectivă

- BABOUTY D., CHARMOT J.: Potentiels ventriculaires tardifs et prolapsus valvulaire mitral. Arch. Mal. Coeur. 1994; 87: 339-347.
- BOUDOULAS H., WOOLEY CH.F.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1063-1084.
- BRAUNWALD E.: In Braunwald E. și colab.: Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 1029-1035.
- DAJANI S.A., TAUBERT K.A. și colab.: Prevention of Bacterial Endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 272:1794-1801.
- DUPUIS CL. (ed.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flammarion-Médecine-Sciences, Paris, 1991, p. 313-320.
- HEYMAN M.A.: In: Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Edit. Prentice Hall International, New Jersey, 1996, p. 1473-1474.
- POPA I., RAICA A., BEJAN L.: Cardiologie pediatrică. Edit. Helicon, Timișoara, 1994, p. 204-206.
- ROUDAUT R., PÉPIN C.: Le prolapsus valvulaire mitral; diagnostic échocardiographique. Arch. Mal. Coeur pratique 1995; 1:15-16.

CARDIOMIOPATII PRIMITIVE

Eugen Pascal Gofu

Cardiomiopatiile primitive sunt boli ale miocardului caracterizate printr-o mare heterogenitate genetică, morfologică, clinică și funcțională. Ele au

similitudini clinicopatogenice. Peste 60 dintre entitățile înscrise în catalogul bolilor genetice (500 la 1 noiembrie 1995) au și cardiomiopatie între semnele clinice. Dintre acestea 32 se transmit autozomal dominant, 35 autozomal recesiv sau X-linkat. Unele sunt asociate cu miopatii sau disfuncții motorii, altele cu boli de stocaj. În funcție de caracterile anatomice și funcționale cardiomiopatiile sunt hipertrofice, dilatative sau restrictive.

Cardiomiopatii hipertrofice (CMH)

Definiție: CMH se caracterizează prin hipertrofia (fără dilatație) a pereților ventriculului stâng, în absența oricăror cauze hemodinamice sau sistemice care să o genereze.

Genetică: CMH sunt boli genetice ale elementului contractil, cu transmitere autozomal dominantă. S-au identificat modificări la nivelul a 4 gene care codifică câte o proteină sarcomerică contractilă, care sunt situate pe cromozomii 14, 1, 15 și 11 respectiv. Pentru a documenta extrema heterogenitate genetică a CMH trebuie subliniat că fiecareia din aceste gene îi corespund circa 50 mutații. 30% din cazurile de CMH se datoresc unei mutații la gena lanțurilor grele ale β -miozinei situate pe cromozomul 14 (14q12). Această variantă mai este cunoscută sub numele de β MCM (cardiomiopatia cu β -miozină). Au mai fost identificate gene anormale la nivelul cromozomilor 1 (1q3, gena care codifică troponina cardiacă T), la nivelul cromozomului 15 (15q2, gena care codifică L-tropomiozina) și la nivelul cromozomului 11 (codifică legătura miozinei cardiace My BPC). Nu toate familiile cu CMH pot fi grupate în una din aceste categorii.

Indivizi identic genotipic pot avea manifestări fenotipice diferite, astfel că s-a postulat că CMH este un continuum, de la clinic asimptomatic la forma clinică descrisă în cărțile clasice.

Se acceptă azi că standardul de aur pentru diagnostic este diagnosticul genetic, deoarece clinica, ECG și echo pot fi nesuggestive pentru diagnostic sau prezintă doar manifestări subtile, dificil de interpretat. Această realitate tulbură judecata medicală, CMH fiind cea mai frecventă cauză de moarte subită la adolescent și adultul tânăr. Examenul genetic este foarte scump și puțin accesibil în țara noastră.

Se consideră că prevalența genei în populația generală este de 1/500 CMH, fiind cea mai frecventă boală genetică a inimii.

Histologie: se constată o creștere a diametrului transversal al fibrelor miocardice, care sunt hipertrofiat și au forme bizare. Între celulele adiacente există conexiuni intercelulare. Fibrele miocardice nu mai sunt paralele, ci au un aspect dezorganizat (aspect care nu are corespondent în magnitudinea îngroșării peretelui ventricular). Se pare că această „dezordine” este la originea anomaliilor de transmitere a impulsului electric și predispune la tulburări de ritm. Există de asemenea zone parcelare de fibroză interstițială și îngroșare a pereților vaselor coronare.

Clinică: deși este o boală genetică, expresia clinică a bolii se desăvârșește spre adolescența tardivă sau la adultul tânăr (18 ani), astfel că este mai corect să se vorbească despre o evoluție morfoclinică, predeterminată genetic. Expresia fenotipică lipsește în copilărie sau, dacă a fost identificată, este vorba de cazuri care vor evolua sever. Se consideră că, de fapt, numărul cazurilor de CMH este mai mare la vârsta pediatrică în comparație cu vârsta adultă și chiar s-a avansat ideea că sunt de 17 ori mai frecvente cazurile dacă referirile se fac numai la cazurile autopsiate cu diagnosticul de moarte subită. Dacă se acceptă că riscul de deces este de 4%/an, vârsta medie de supraviețuire în CMH este de 16,5 ani.

Heterogenitatea genetică își are expresia în heterogenitatea clinică. Vârsta medie de debut clinic este $6,7 \pm 0,8$ ani. Cazurile au o importantă aglutinare familială. Manifestările clinice variază de la insuficiență cardiacă, tulburări de ritm până la clinic asimptomatic. Diagnosticul de CMH nu este un diagnostic clinic. Atrag atenția dispneea de efort, durerile precordiale de tip anginos, palpitațiile, sincopile, disritmiile ventriculare, decompensarea cardiacă și, retroactiv, moartea subită la un copil aparent sănătos.

– **Sincopa** reprezintă un semnal de alarmă în CMH, dar ea trebuie diferențiată de forma benignă a sincopelor vasomotorii, care este mult mai frecventă în practica zilnică. Sincopa din CMH este considerată o moarte subită ratată. Repetabilitatea sincopelor agravează prognosticul. Este generată de debutul brusc al unei tahiaritmii (atriale, ventriculare), de bradiaritmie, obstrucția marcată la golirea ventriculului stâng în sistolă, disfuncția sistemului

nervos autonom sau interacțiunea dintre ischemia miocardică (fluxul coronarian nu acoperă nevoile metabolice ale unui miocard hipertrofiat) și disfuncția diastolică (ventriculul stâng hipertrofiat nu reușește să se contracte suficient și nu golește complet cavitatea ventriculară).

– **Moartea subită** survine la bolnavi anterior asimptomatici, cu vârste cuprinse între 12-35 ani, uneori după un efort fizic susținut (moartea tinerilor atleți). Mecanismul morții subite se suprapune peste cel al sincopelor (moarte subită ratată!), și anume obstrucția tractului de ieșire din ventriculul stâng în timpul sistolei, hipotensiunea arterială indusă de efort, ischemia miocardică, bradi- sau tahiaritmiile ventriculare (mai rare decât la adult). Se pot identifica următorii factori de risc de moarte subită:

– anamneză familială pozitivă (alte cazuri de moarte subită la tineri, ceea ce semnifică o mutație genetică cu prognostic nefavorabil);

– sincopă repetată în antecedente;

– 2-3 episoade de tahiaritmii ventriculare identificate cu Holter;

– hipertrofie ventriculară stângă remarcabile (ECG, echocardiografii);

– vârsta mică la stabilirea diagnosticului de CMH (prognostic rezervat);

– hipotensiune arterială marcată la testul de efort recomandat pentru evaluarea sincopelor.

În absența standardului de aur, diagnosticul genetic, bolnavii sunt incluși în diagnosticul de CMH după evaluare paraclinică.

Exame paraclinice: ECG este adesea modificat, chiar dacă semnele clinice nu sunt sugestive pentru diagnostic. Modificările ECG precedă pe cele echocardiografice. Ele au o specificitate de 100% și o sensibilitate de 62%. Există criterii ECG majore și minore pentru diagnosticul CMH (tabelul 9.XVI).

TABELUL 9.XVI

MODIFICĂRI ECG ÎN CMH

Criterii majore	Criterii minore
• HVS Scorul Romhilt-Estes ≥ 4	• Atriu stâng mărit P negativ
• ST supradenivelat	• PR scurt
• T inversat și adânc	• Microvoltaj în conducerea standard
• Unde Q $> 0,04$ mm $> 1/3$ R	• Bloc de ramură
• Tulburări de ritm	• QT prelungit $> 0,45$ s (24-32% din cazuri)

- HOLDEN K.R., SERRIONS J.C., CUVE J., WHITCOMB D.S., SADE R.M.: Neurologic outcomes in children with post pump choreo-athetosis. *J. Pediatr.* 1998; 131(1): 162-164.
- MILLER G., EGGLI K.D., CONTANT C.H.: Postoperative neurologic complications after open heart surgery on young infants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1995 (July); 149: 364-368.
- NEWBURGER J.W., JONES R.A., WERNOVSKY G.: A comparison on the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 1057-1064.

Transplantul de cord la copil

Carmen Ciofu

Primul transplant de cord din lume a fost efectuat în Africa de Sud de către Christian Barnard în anul 1967. Doar 3 zile mai târziu s-a efectuat și primul transplant de cord la un nou-născut de 18 zile.

Transplantul de cord se constituie din anii '80 ca o metodă alternativă, „eroică“, pentru rezolvarea unor cardiopatii aflate deasupra resurselor unor metode terapeutice medicochirurgicale dintre cele mai sofisticate. Două categorii de copii intră în discuție, și anume: copilul mare, cu insuficiență cardiacă intratabilă, prin cardiomiopatie idiopatică și nou-născutul cu malformație congenitală complexă (hipoplazie de cord stâng).

Problemele etice, tehnice și de supraveghere post-operatorii sunt diferite pentru cele două categorii de vârstă. Cea mai mare experiență a transplantului de cord la nou-născut aparține Universității „Loma Linda“ din California (1990).

Indicațiile transplantului de cord la nou-născut sunt bolile congenitale de cord complexe, dintre care hipoplazia de cord stâng este cea mai frecventă opțiune, urmată de cardiomiopatie și tumori intracardice. Până în anul 1993 se efectuaseră deja > 100 transplanturi de cord la nou-născut, cu o rată de supraviețuire după 3 ani de 75%.

Evaluarea pretransplant a recipientului necesită o analiză multidisciplinară: echocardiografie, echo Doppler, cateterism cardiac cu evaluarea rezistențelor pulmonare pentru precizarea diagnosticului anatomic și funcțional al aparatului cardiovascular. Se adaugă bilanțul funcției renale și neurologice, cercetarea posibilelor infecții transmise transplacentar, HLA. Evaluarea psihosocială și o lungă convorbire cu părinții sunt absolut obligatorii. Nu vor fi incluși sugarii cu hipertensiune pulmonară severă sau insufi-

cientă organică multiplă, ca și copiii infectați viral sau bacterian (și nevindecați). Echilibrul psihologic perfect al familiei este o condiție obligatorie.

Problema donatorilor de organe în pediatrie este extrem de delicată. Au fost deja codificate criteriile care permit încadrarea cazului în moarte cerebrală și cea de moarte clinică (susținerea funcțiilor vitale doar cu ajutorul aparatelor). Un donator de organe trebuie să îndeplinească criteriile de moarte cerebrală, dar să aibă cord sănătos. Problema concordanței dintre talia donatorului și primitorului este o altă problemă delicată de rezolvat în pediatrie. Unele diferențe de dimensiune (30%) sunt acceptate de către chirurg. Deoarece anencefali nu pot fi evaluați după criteriile acceptate, ei nu pot fi donatori de organe. Ordinea în care se fac ligaturile pentru implantarea grefei este următoarea: atriul stâng, aorta, atriul drept, artera pulmonară. Se utilizează izoproterenol, dobutamină sau dopamină, pentru a ajuta funcția organului implantat. Se notează ca posibilă disfuncția ventriculară dreaptă imediat post-operator, care poate fi severă dacă preexistă hipertensiune pulmonară. Prevenirea rejetului de grefă se face cu medicație imunosupresivă (corticosteroizi, ciclosporină, anticorpi monoclonali împotriva limfocitelor T3). În ciuda acestor măsuri, rejetul de grefă este principala complicație a transplantului de cord la copil, cu incidență maximă în primele 3 luni după transplant.

Rejetul de grefă este identificat clinic, echocardiografic și prin biopsie endomiocardică. Primele semne clinice sunt fatigabilitatea, scăderea apetitului și tahicardia. Echocardiografic se constată scăderea forței de contracție a miocardului, regurgitare valvulară, lichid în pericard. Pe ECG apar extrasistole atriale și ventriculare considerate semnal de alarmă pentru rejetul de grefă. Standardul de aur rămâne biopsia endomiocardică, metodă invazivă care presupune anestezie generală, risc de perforație ventriculară. Se practică cel puțin o dată în primele 6 luni după intervenție. Sunt necesare minimum 5 fragmente recoltate din diferite zone (sept, apex). Rezultatul histologic negativ permite sistarea corticoterapiei. Nou-născuții tolerează mai bine grefa decât vârstele mai mari și necesită un timp mai scurt terapie imunosupresivă. Există noțiunea de rejet vascular pentru a explica leziunile coronariene de tip ateromatos întâlnite după 5 ani de la operație la 30-50% dintre copiii și adolescenții cu transplant de

Criteriile ECG pentru diagnosticul CMH sunt foarte importante, ele fiind prezente la 50% dintre bolnavii care nu prezentau hipertrofie ventriculară stângă la examinarea ultrasonografică.

Echocardiografia poate identifica și măsura cu exactitate grosimea peretelui ventriculului stâng (simetrică, asimetrică), grosimea septului interventricular și mișcarea anterioară a foiței anterioare a valvei mitrale (SAM – *systolic anterior motion*), considerată tipică pentru CMH dar prezentă doar la pacienții care au HVS (fig. 9.68 A și B). Magnitudinea și durata mișcării sistolice anterioare a foiței mitrale anterioare este direct proporțională cu mag-

nitudinea gradientului la nivelul tractului de ieșire în sistolă și cu regurgitarea mitrală – fiind o dovadă a obstacolului subaortic. Grosimea de ≥ 15 mm a peretelui ventriculului stâng este considerată un criteriu de diagnostic, dar există și cazuri mai subtile, care au fost incluse în acest diagnostic, la o grosime ventriculară de numai 13 mm. Destule persoane cu CMH identificate prin examen genetic nu prezintă hipertrofie ventriculară stângă. Celelalte semne ultrasonografice sunt o cavitate ventriculară ≤ 45 mm (datorită îngroșării pereților ventriculului) și o cavitate atrială stângă de mai mari dimensiuni, sugerând disfuncția diastolică. Grosimea peretelui ventriculului stâng poate fi „normală” până la vârsta adultă la indivizi sigur afectați. HVS poate fi simetrică sau asimetrică (obstrucție subaortică), iar gradientul de expulzie poate depăși 40-50 mmHg. Criteriile echocardiografice de diagnostic în CMH sunt sintetizate în tabelul 9.XVII.

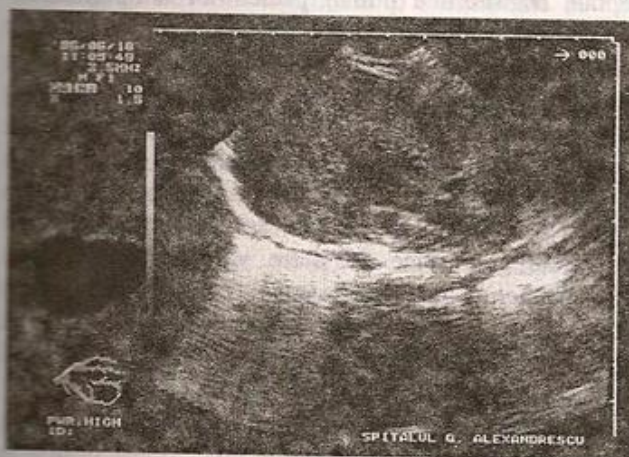
TABELUL 9.XVII

CRITERII ECHOCARDIOGRAFICE DE DIAGNOSTIC ÎN CMH

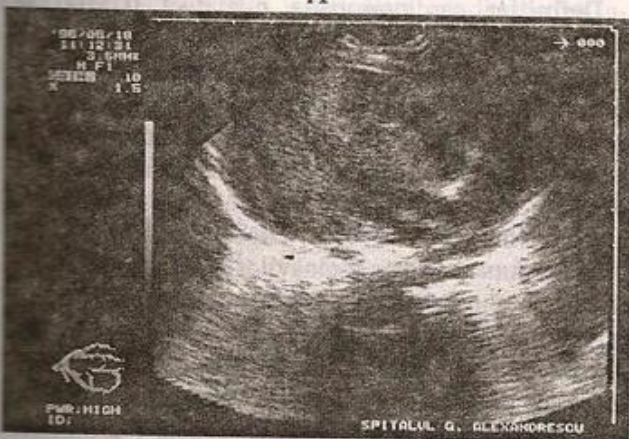
- Grosimea peretelui ventricular ≥ 13 mm
- Mișcarea anormală a foiței mitrale anterioare SAM (legată de gradientul sistolic)
- Gradientul sistolic > 50 mmHg (forme obstructive)
- Raportul grosime perete ventricular stâng/sept $> 1,3$
- Dimensiunea cavității ventriculului stâng ≤ 45 mm
- Închiderea prematură a valvulelor aortice
- Regurgitarea sistolică mitrală (explică endocardita)
- Masa ventriculară crescută
- Dimensiuni crescute ale atriului stâng (secundar disfuncției diastolice)

Câteva precizări mai sunt necesare. Embrionul, fătul și nou-născutul pot prezenta hipertrofie septală tranzitorie benignă, care face parte din dezvoltarea normală a cordului la copil. Nou-născutul din mamă diabetică poate avea o formă benignă de HVS. Diagnosticul ultrasonografic va avea în vedere existența cordului atletic (hipertrofie benignă fiziologică). Exercițiul fizic susținut (sportul de performanță) poate conduce la creșterea în dimensiuni a ventriculului stâng, cu îngroșarea peretelui ventricular și creșterea masei ventriculare.

Afectarea cardiacă din următoarele boli a fost etichetată uneori drept CMH: scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, ataxia Friedreich, sindroamele Turner și Noonan.



A



B

Fig. 9.68 – Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, echografie 2D, secțiune ax lung parasternal. Se remarcă hipertrofie imensă a septului ventricular stâng. A: Diastolă, cavitate ventriculară mult redusă. B: Sistolă, cavitate ventriculară stângă aproape dispărută, obstrucție severă a tractului de ieșire din ventriculul stâng. Pericardita asociată (zona sonotransparentă din jurul ecoului cordului).

Prognostic: există o heterogenitate remarcabilă a istoriei naturale a acestei boli. Unii pacienți rămân asimptomatici toată viața. Screening-ul tuturor tinerilor atleți pare obligatoriu și este inclus în legislația multor țări. Mortalitatea prin CMH este de 6% la vârsta copilăriei și de 3-4%/an în centrele de referință. Raportat la numărul relativ mare de cazuri, mortalitatea pare mai scăzută decât se estimase anterior. Riscul stratificat în CMH este următorul: moarte subită, tahiaritmie ventriculară și insuficiență cardiacă. Instalarea decompensării cardiace este de prognostic grav, decesul survenind la interval de circa 2 ani. După aceea, cele mai delicate probleme se pun în legătură cu prognosticul bolnavului asimptomatic dar diagnosticat genetic ca suferind de CMH. Ce fel de activitate sportivă poate susține acesta sau este mai prudent să evite orice efort fizic susținut?

Tratamentul CMH are ca scop prevenirea morții subite și creșterea calității vieții prin tratament simptomatic, care are în vedere îmbunătățirea umplerii diastolice și reducerea ischemiei miocardice. Diversitatea clinică și genetică a CMH face dificilă prescrierea unui tratament standardizat.

Medicația beta-blocantă (propranolol) este indicată tuturor bolnavilor simptomatici sau asimptomatici la care grosimea pereților ventriculari este de >35 mm iar gradientul de expulzie sistolică >50 mmHg. Efectul favorabil al acestei medicații asupra dispneei, a durerilor precordiale și a toleranței la efort pare a fi datorat scăderii ritmului cardiac, care, prelungind diastola, favorizează umplerea pasivă a ventriculului. Efectul inotrop negativ scade nevoile de oxigen ale miocardului. Nu există nici o dovadă că medicamentele beta-blocante protejează pacientul de moarte subită și nici că administrarea lor profilactică ar împiedica progresia bolii. Se remarcă necesitatea creșterii succesive a dozelor. Se acceptă administrarea beta-blocanților în toate cazurile cu gradient sistolic crescut, chiar la adolescenți asimptomatici.

Verapamilul (blocant al canalelor de calciu) se administrează în doză de 5 mg/kg/zi, ca medicament de a doua opțiune, în funcție de experiența și preferința medicului. Efectul favorabil se datorește ameliorării umplerii ventriculare și probabil reducerii ischemiei miocardice. Verapamilul este mai frecvent recomandat în formele neobstructive sau cele asociate cu dureri precordiale. Asocierea ambelor tipuri de medicamente pare avantajoasă, iar administrarea

succesivă (în caz de insucces) se practică de asemenea. Dacă apar semne de insuficiență cardiacă, adausul diureticelor are efect favorabil.

Fibrilația atrială survine rar la copilul cu CMH, dar răspunde favorabil la amiodaronă (Cordaron), în doze de 100-300 mg/zi, care are și rol în prevenirea recurențelor și posibil a morții subite.

Stadiile finale cu insuficiență cardiacă beneficiază de adausul inhibitorilor enzimelor de conversie.

Cazuri rare la vârsta pediatrică care au un gradient de golire > 50 mmHg pot fi remise tratamentului chirurgical. Acesta este rezervat exclusiv formelor obstructive. Se practică miotomie/miectomie septală transaortică numai pacienților simptomatici, deoarece obstrucția tractului de ieșire din ventriculul stâng asimptomatică este compatibilă cu o longevitate normală. În ultimii ani s-a recomandat și pacing-dual secvențial (DDD) la pacienții cu CMH, dar nu există consens asupra eficienței metodei.

CMH este o contraindicație absolută pentru administrarea de digoxin, nitrit de amil și nitroglicerină.

Datele genotipice au mare valoare în alegerea strategiei terapeutice, unele mutații fiind mai blânde, altele cu evoluție mai gravă și prognostic rezervat.

Cardiomiopatii dilatative (CMD)

Definiție: cardiomiopatia dilatativă (CMD) se caracterizează prin disfuncție miocardică cu debit sistolic scăzut (scăderea fracției de ejeție) și scăderea remarcabilă a contractilității ventriculare. Se realizează creșterea dimensiunilor cordului, insuficiență cardiacă, aritmii ventriculare și moarte precoce. Se vor exclude cauzele cunoscute ale acestui sindrom (miocardite virale, afectarea cardiacă din SIDA, hemocromatoza bolnavilor pluritransfuzati cu talasemie, anomaliile de origine ale arterelor coronare, deficitul de tiamină).

Genetică: progresele recente ale geneticii moleculare au permis identificarea a 2 gene implicate în apariția CMD. Una dintre gene codează proteinele structurale, ca distrofina și proteina musculară LIM. Aceste proteine reprezintă aparatul contractil al miocitelor și asigură integritatea structurală și funcțională a celulelor miocardice. Mutațiile genei pentru distrofina (proteina citoscheletală de membrană) conduc la moartea miocitelor sau CMD din distrofia musculară X-linkată Duchenne. Există o cardiomiopatie

X-linkată cu deficit de distrofină, fără afectare musculară asociată. Gena care codează proteina musculară LIM conduce la apariția de CMD, ca și cardiomiopatia de tip merozin-negativă, prin defect de adhalină, care se transmite autozomal recesiv.

Al doilea grup de gene implicate în apariția CMD este reprezentat de genele care codează transcripția factorilor care controlează expresia genelor miocitelor cardiace CREB (*cyclic AMP response element binding protein*). Deși substratul genetic al CMD este mai puțin clar identificat decât în CMH, există șanse ca după profilul susceptibilității genetice să fie prevăzută progresia bolii în CMD.

Un grup de boli clasificate și identificate în catalogul bolilor genetice se disting prin disfuncție miocardică asociată tabloului clinic, disfuncție superpozabilă pe tabloul CMD. Acestea sunt glicogenozele (boala Pompe, de exemplu) (fig. 9.69 A și B), deficitul sistemic primitiv de carnitină, distrofia musculară Duchenne și Becker (care au fost deja amintite) și ataxia Friedreich.

Nu toate cazurile de CMD sunt încadrabile în rândul bolilor genetice cu transmitere mendeliană. În distrofinopatii cardiomiopatia apare că nu este legată de evoluția și severitatea miopatiei scheletice.

Clinica este dominată de insuficiența cardiacă progresivă prin disfuncția severă a ventriculului stâng și aritmii ventriculare. Cardiomegalia și scăderea progresivă a contractilității ventriculare condiționează întreaga simptomatologie. Pe acest fond survin tahiaritmii ventriculare, greu de controlat terapeutic.

Staza pulmonară generată de scăderea debitului cardiac induce tahipnee, dispnee, eventual spută hemoptoică, scăderea toleranței la efort și chiar edem pulmonar acut. Pulsul este rapid și slab, cu tendința de răcire a extremităților și cianoză.

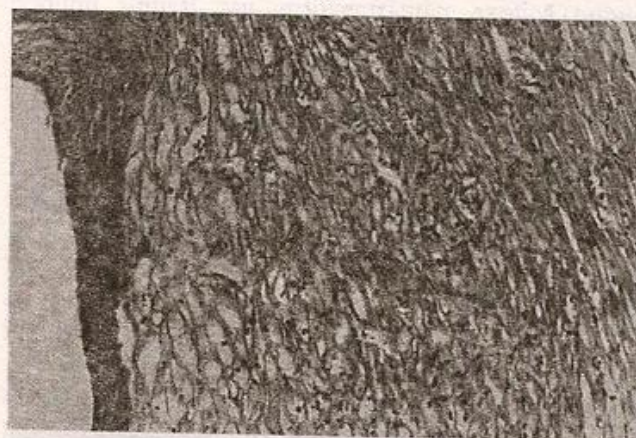
Examen paraclinice: radiografia cardiopulmonară evidențiază cardiomegalie și stază pulmonară. Proemină în special atriul și ventriculul stâng. Epanșamentul pleural nu este excepțional.

ECG: se evidențiază tahicardie sinusală sau disritmii (contractii ectopice, tahiaritmii supraventriculare). Hipertrofia ventriculară stângă, blocul AV, modificări ale segmentului ST-T și anomalii ale undei T sunt cele mai întâlnite anomalii în CMD. Monitorizarea Holter poate identifica prezența unor episoade de aritmie ventriculară sau supraventriculară.

Echocardiografia exclude epanșamentele pericardului care pot realiza aspecte radiologice echivoce.



A



B

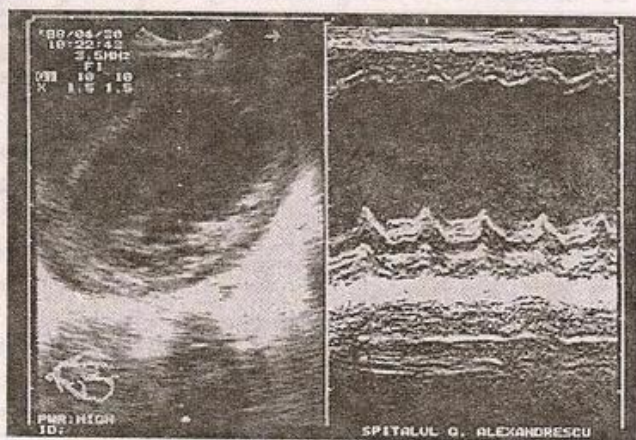
Fig. 9.69 – A: Boala Pompe (glicogenoză tip II). Aspectul radiologic al cordului la un sugar în vârstă de 4 luni. B: Aspect microscopic al miocardului. Stocare a glicogenului la nivelul miocardului realizând aspect de celule destinse (celule cu „aspect vegetal”) cu citoplasma fin granulară și nucleu localizat central.

Se demonstrează dilatatea cavităților atriale și ventriculare stângi, cu hipochinezie globală a pereților ventriculari, scăderea fracției de ejeție < 45% și a fracției de scurtare < 25% (fig. 9.70 A și B). O fracție de ejeție < 12% nu permite supraviețuirea. Identificarea originii arterelor coronare este obligatorie. Examinarea Doppler identifică regurgitare mitrală și tricuspidiană.

Biopsia endomiocardică este esențială pentru a distinge CMD de miocardita interstițială, care poate prezenta la debut același tablou clinic și echocardiografic. Utilizarea criteriilor Dallas pentru susținerea diagnosticului de miocardită permite un pro-



A



B

Fig. 9.70 - Cardiomiopatie dilatativă. A: Echografie 2D, axul lung parasternal. Dilatare importantă a cavității ventriculare stângi; septul ventricular bombează spre ventriculul drept. Tractul de ieșire din ventriculul stâng are aspect caracteristic „în gât de sticlă”. Amplitudine redusă de deschidere a valvei mitrale. B: Echografie 2D, apical 4 camere (stânga): dilatare ventriculară stângă importantă. Echografia mod M (dreapta): amplitudine foarte redusă a contracției septului ventricular și peretelui posterior al ventriculului stâng; ecul valvei mitrale este deplasat mult către posterior, având amplitudine redusă de deschidere.

gnostic realist. Echilibrarea hemodinamică anterioară și evitarea oricărei manevre invazive care nu este esențială pentru diagnostic se impun. Riscul perforării unui miocard subțiat este real. În afara criteriilor histologice clasice, PCR și identificarea anticorpilor împotriva receptorilor β sunt necesare. Recent a fost subliniat rolul apoptozei în progresia către insuficiență cardiacă ireductibilă a CMD și aceasta poate fi obiectivată pe specimene de miocard obținute prin biopsie.

Prognostic: boală heterogenă etiologic și genetic, CMD nu permite alcătuirea unor criterii clare pentru stabilirea prognosticului și aprecierea duratei de supraviețuire. Referitor la istoria naturală a CMD se acceptă că la 1 an de la stabilirea diagnosticului supraviețuirea este de 63,9% și ea scade la 20,8% la 5 ani, altfel spus, mortalitatea prin CMD este de 27-37% după 1 an și de 66% după 5 ani. Din păcate nu există modificări radiologice, ECG, echocardiografice sau parametri hemodinamici cu semnificație hemodinamică certă. Așa-zisele ameliorări spontane (tardive) ale CMD la copil nu pot fi explicate decât prin încadrarea incorectă a unor miocardite în diagnosticul de CMD. Scăderea $FE < 15\%$ crește riscul accidentelor tromboembolice.

Tratamentul suportiv al CMD se suprapune peste cel al insuficienței cardiace și constă din medicamente cu acțiune inotrop pozitivă (digoxin-dobutamină), diuretice și inhibitori ai enzimelor de conversie (captopril, enalapril), ultimele fiind dovedite a scădea rata mortalității.

Relativ recent au fost raportate efecte terapeutice pozitive cu tratament de lungă durată cu medicamente beta-blocante la bolnavi cu CMD cu tahicardie de repaus. Inițial această medicație a părut hazardată, beta-blocantele fiind recunoscute pentru efectul lor inotrop negativ. S-a demonstrat că un cord cu insuficiență cardiacă este supus unei activări adrenergice cronice și aceasta are efect negativ asupra evoluției. Beta-blocantele în CMD reduc stresul metabolic prin scăderea frecvenței cardiace, ceea ce ameliorează echilibrul metabolic miocardic. Dacă se acceptă că gradul de activare neuroendocrină este un predictor de mortalitate prin CMD, combinarea ACE inhibitorilor cu medicația beta-blocantă pare a fi cel mai logic tratament al insuficienței cardiace din CMD. Oricum, trialuri eficiente au confirmat această presupunere teoretică. În anul 1996 s-a propus în tratamentul CMD hormonul de creștere (GH – growth hormone). S-a pornit de la observația că hipertrofia cardiacă este un răspuns fiziologic care apare ca mecanism de adaptare la un exces de încărcare hemodinamică. GH este un reglator fiziologic al creșterii miocardice, ameliorând performanțele ventriculare. Între acțiunile GH asupra cordului sunt notate creșterea masei miocardice, ameliorarea funcției cardiace și remodelarea ventriculară. Existând această previziune, teoretic s-a propus administrarea GH în tratamentul CMD. Doza re-

comandată a fost de 14 U.I./săptămână. Rezultatele preliminare sunt încurajatoare.

CMD constituie cea mai frecventă indicație pentru transplantul de cord la vârsta pediatrică. Pentru a fi incluși pe o listă de așteptare, insuficiența cardiacă trebuie să se agraveze progresiv, fracția de ejeție să scadă cu regularitate în ciuda tratamentului, presiunea atrială să crească ≥ 5 mmHg, presiunea în artera pulmonară să crească ≥ 10 mmHg sau ambele, indexul cardiac să scadă $\geq 30\%$, iar bolnavul să aibă nevoie de internări repetate (> 3 în 3 luni, pentru insuficiență cardiacă sau aritmii). Dacă aceste criterii sunt îndeplinite, bolnavul cu CMD devine candidat pentru transplantul de cord.

Cardiomiopatia restrictivă (CMR)

Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este o noțiune relativ nouă. Este definită ca o boală a mușchiului cardiac caracterizată prin afectarea umplerii ventriculare, dar cu păstrarea sau scăderea ușoară a volumelor sistolice și diastolice. Pereții ventriculari rămân de dimensiuni normale sau se hipertrofiază ușor. Caracteristică este creșterea rigidității pereților ventriculari; miocardul este mai puțin distensibil și devine necompliant. Din punct de vedere hemodinamic se reproduc condițiile realizate în pericardita constrictivă (PC). În acest proces pot fi afectați predominant unul sau ambele ventricule.

CMR este foarte rară la copil, datele existente fiind o extrapolare a datelor de la adult (în mare parte). Într-un studiu retrospectiv (1975-1993) în Clinica Mayo (S.U.A.) au fost diagnosticate 8 cazuri pediatriche, iar într-un alt studiu (1967-1996) în Universitatea Houston (Texas) au fost diagnosticate 12 cazuri pediatriche. Vârsta medie de debut în pediatrie este de 4,6 ani. Unii autori semnalează o repartiție egală pe sexe; în alte studii se vorbește despre predominanța sexului feminin. Prognosticul la copil este mai grav decât la adult, 75% dintre bolnavi decedează la 6 ani de la susținerea diagnosticului. Durata medie de supraviețuire la vârsta pediatrică pare a fi 1,4 ani.

Din punct de vedere fiziopatologic creșterea rigidității miocardului face ca presiunea intraventriculară să crească la modificări mici de volum. Volumul sistolic fix caracterizează acest sindrom.

Etiologia este polimorfă. Se includ boli miocardice neinfiltrative (CMR idiopatică, CMR fami-

lială, CMR diabetică), boli miocardice infiltrative (amiloidoza primitivă și secundară, boala Gaucher, boala Hurler, boala Fabry), boli de stocaj (hemocromatoza primitivă sau secundară din talasemii, glicogenoza), boli endomiocardice (fibroza endomiocardică, sindroame hipereozinofilice, radiații, efectul toxic al antraciclina).

- *CMR idiopatică* poate avea sau nu caracter familial. S-a descris o formă autozomal dominantă, cu bloc AV și miopatie scheletică. Forma dominantă asociată sindromului Noonan este mai frecvent diagnosticată în pediatrie (citată uneori asociată cu CMH). Din punct de vedere microscopic, se constată fibroză interstițială cu grade variate. Fibroza nodului sinusal sau atrioventricular explică tulburările de ritm asociate.

- *Amiloidoza* primitivă sau secundară se caracterizează prin înlocuirea miocardului contractil prin depozite infiltrative interstițiale. Transtiretina poate fi identificată prin analiza imunohistochimică a biopsiei de miocard.

Fibroza endomiocardică și cardiomiopatia eozinofilică (endocardita Löffler) sunt CMR asociate cu eozinofilie, citate la adult, dar rareori diagnosticate în pediatrie.

Fibroza endomiocardică poate apărea după tratament cu antraciclină sau iradiere pentru boli neoplazice (de exemplu, în boala Hodgkin).

Clinica se caracterizează prin semne de insuficiență cardiacă stângă (dispnee, ortopnee) sau dreaptă (edeme, ascită, dilatația jugulară), cu absența cardiomegaliei, ceea ce este veritabilă caracteristică a bolii. Semnele clinice se suprapun peste cele ale pericarditei constrictive, de care trebuie distinse (atenție la antecedentele tuberculoase). Tulburările de ritm și fenomenele tromboembolice caracterizează CMR.

Diagnosticul pozitiv se susține ecocardiografic sau prin cateterism cardiac. Diametrele cordului sunt normale (radiologic și ecocardiografic) cu dilatație atrială. La ECG există anomalii ale segmentului ST-T. Ecocardiografia Doppler evidențiază creșterea vitezei de umplere diastolică (>1 m/s), scade viteza de umplere atrială ($<0,5$ m/s), crește raportul dintre viteza de umplere diastolică și umplerea atrială. Cateterismul cardiac se face pentru obținerea biopsiei miocardice și a datelor hemodinamice. Presiunea sistolică din ventriculul drept este de ≥ 40 mmHg, presiunea diastolică din atriul drept este $\geq 15-20$ mm

(ca în PC!); se mai remarcă egalizarea presiunilor diastolice ale celor două ventricule sau presiunea sistolică din ventriculul stâng depășește cu numai 5 mmHg presiunea din ventriculul drept.

Diagnosticul de tuberculoză în antecedente impune diagnosticul diferențial cu PC (tabelul 9.XVIII).

TABELUL 9.XVIII

**DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎNTRE
CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ ȘI
PERICARDITA CONSTRICTIVĂ (după Kushwaha, 1997)**

Tip de evaluare	Cardiomiopatia restrictivă	Pericardita constrictivă
Examen fizic	Semn Kussmaul ± Șoc apexian vizibil Prezența zgomotului 3 sau 4 Sufluri de regurgitare ±	Semn Kussmaul ± prezent Șoc apexian – nepalpabil Frecătură pericardică ± absența suflurilor de regurgitare
ECG	Voltaj scăzut, deviere la stânga a axei electrice, fibrilație atrială, tulburări de conducere, unde Q	Voltaj scăzut (< 50%)
Echocardiografie Echo Doppler	Îngroșarea pereților (amiloidoză), îngroșarea valvulară (amiloidoză) Scăderea vitezei VS și VD în inspir	Perete și valve normale Îngroșarea (și calcifierea) pereților pericardici, uneori vizibilă Creșterea vitezei VD și scăderea vitezei VS în inspir
Cateterism cardiac	Presiunea la sfârșitul diastolei din ventriculul stâng egală (sau cu numai 5 mmHg mai mare) decât cea a ventriculului drept	Presiunea la sfârșitul diastolei în ambele ventricule este egală Presiunea sistolică în VD < 50 mmHg Presiunea la sfârșitul diastolei în VD este > 1/3 din presiunea sistolică a VD
Biopsie endomiocardică	Etiologie specifică	Normal
CT-MRI	Pericard normal	Pericard îngroșat

Tratamentul este simptomatic, diureticele (care scad presarcina) având rol esențial. Apariția fibrilației atriale înrăutățește disfuncția diastolică (caracteristică bolii). Menținerea ritmului sinusual este esențială. Tratamentul pacienților cu fibrilație atrială, regurgitație mitrală și debit cardiac scăzut va include medicație antitrombotică. Transplantul de cord este

considerat o opțiune terapeutică rezonabilă în aceste cazuri.

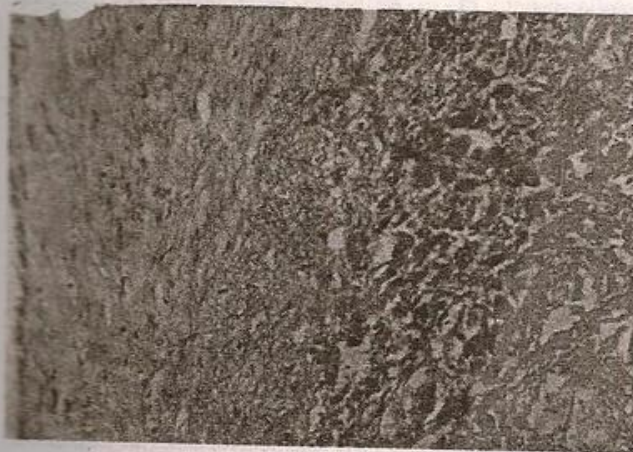
Fibroelastoza endocardică (FEE)

Fibroelastoza endocardică (FEE) este o entitate clinicopatologică distinctă, specifică sugarului și copilului, care se caracterizează prin îngroșarea parțială sau difuză a endocardului, ce capătă un aspect particular alb-sidefiu. Se descriu două forme clinice. Un prim grup se caracterizează prin insuficiență cardiacă cu debut precoce, cardiomegalie și disfuncție sistolică (se suprapune definiției CMD) și un al doilea grup mai heterogen, asociat unor boli congenitale de cord, cu tulburări de evacuare sistolică care realizează supraîncălcarea ventriculară stângă (stenoza aortică valvulară, de exemplu).

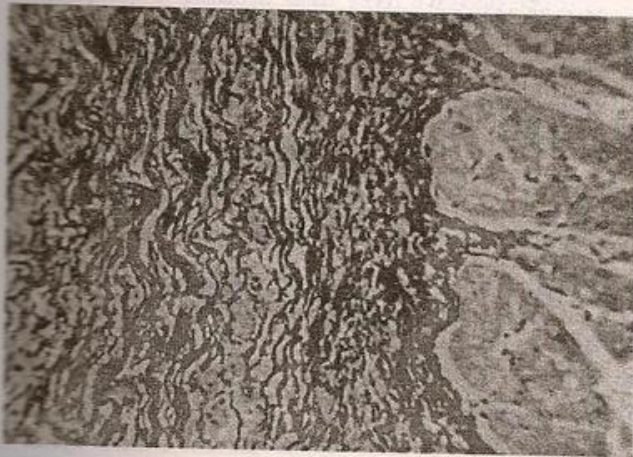
Etiologia FEE este neclară. Se discută cauze genetice (boală endocardică cu transmitere genetică) sau cauze dobândite (infecții virale dobândite intrauterin, ischemie subendocardică prelungită). Cele mai multe argumente converg către etiologia virală, considerându-se că îngroșarea endocardică este sechela unei miocardite cu debut prenatal. Virusurile incriminate sunt virusurile Cocksakie B, virusul urlian și paramixovirusurile. Se consideră că miocardita virală din timpul vieții intrauterine este precursorul FEE.

Anatomie patologică: cordul este remarcabil mărit de volum. Ventriculul stâng este dilatat, dar peretele ventricular este îngroșat. Endocardul nu mai este transparent, ci apare gros, de culoare alb-sidefie, comparat cu „porțelanul”. Se realizează o îngustare la tractul de ieșire din ventriculul stâng. Valvele și cordajele sunt acoperite cu același endocard mult îngroșat. Microscopic endocardul are structuri multiple de collagen și elastină. Pare a fi vorba de o creștere cantitativă și nu calitativă a straturilor de bază ale endocardului (fig. 9.71 A și B, 9.72). Miocardul are structura normală.

Clinică: nu există nici un semn clinic sau modificare hemodinamică caracteristică FEE și un diagnostic sigur este doar necroptic! Debutul este precoce (80% în primul an de viață), cu episoade recurente de insuficiență cardiacă cu preponderență stângă (dispnee cu polipnee, wheezing, raluri umede, tiraj), dificultăți de alimentație, dispnee. Prin definiție, trei astfel de episoade survenite în primele 6



A



B

Fig. 9.71 - A: Fibroelastoză endocardică, aspect histologic. Colorație Van Gieson. În stânga imaginii se observă îngroșarea enormă a endocardului, care este distinct de structura miocardului (în dreapta) unde există de asemenea benzi de fibroză. B: Colorația cu orceină pune în evidență hiperplazia fibrelor elastice din grosimea endocardului.

luni de viață trebuie să trezească suspiciuni asupra acestui diagnostic. Simptomatologia predominant respiratorie va crea confuzia cu diagnosticul mai banal de „infecții respiratorii recurente, wheezing recurent, bronșiolită recurentă”. Cardiomegalia, fără sufluri, asociată cu hepatomegalie, tahicardie și dificultate de alimentare sunt sugestive pentru diagnostic.

Examine paraclinice:

Radiologic se constată un cord mare, globular și stază pulmonară.

ECG: se identifică semne de HVS în 75% din cazuri, unde Q, inversarea undei T. Mai mult de

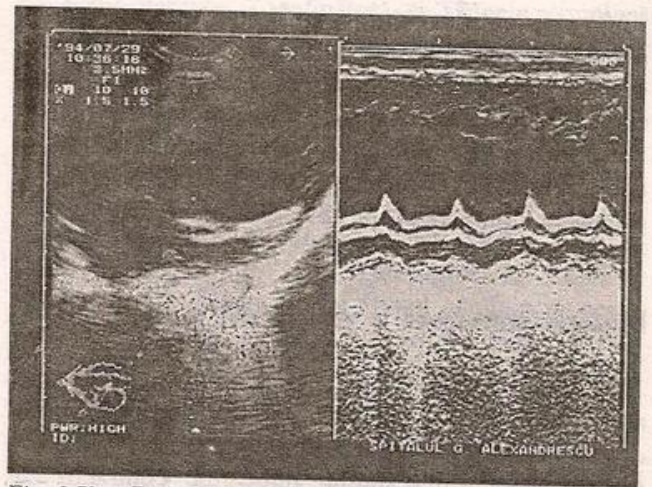


Fig. 9.72 - Fibroelastoză endocardică la un sugar în vârstă de 3 luni, ecografie 2D, secțiune apical 4 camere și mod M. Dilatare importantă ventriculară stângă, aspect îngroșat cu echodensitate mult crescută (hiperechogenitate intensă) a endocardului aparatului valvei mitrale; amplitudine redusă de mișcare a valvei mitrale.

jumătate dintre bolnavi au pattern ECG de dilatație atrială, 25% au tulburări de ritm și de conducere, WPW, bloc de ramură stângă sau bloc complet AV.

Echocardiografia poate fi normală, cu ușoară îngroșare a pereților ventriculari, dar FE este scăzută și dimensiunea ventriculului stâng la sfârșitul sistolei și la sfârșitul diastolei depășește standardele vârstei. Cateterismul cardiac evidențiază creșterea presiunii la sfârșitul diastolei în atriu și ventriculul stâng.

Biopsia endomiocardică poate aduce dovezi histopatologice în favoarea diagnosticului de FEE.

Prognosticul este dificil de formulat datorită dificultăților de diagnostic in vivo. Toate cazurile cu supraviețuire sunt suspecte de a nu fi suferit de FEE, în absența unor argumente histologice ferme. În mod tipic debutul bolii și decesul sugarului au loc în primele 6 luni de viață. Se acceptă o evoluție ciclică, cu episoade recurente de insuficiență cardiacă. Dintre pacienții cu semne sugestive de FEE pe ECG, 1/3 decedează, 1/3 supraviețuiesc cu cardiomegalie reziduală și 1/3 se vindecă (categorie discutabilă). Majoritatea autorilor se îndoiesc de autenticitatea vindecării FEE. Se constată o remarcabilă scădere a FEE în ultimele două decenii, atât în țara noastră, cât și în lume (S.U.A. de exemplu), greu de interpretat dar indubitabilă. Diagnosticul precoce și tratamentul susținut par să îmbunătățească prognosticul.

Tratamentul optim este digitalizare cronică cu digoxin oral, doză de întreținere (0,01 mg/kg/zi), după o primă doză de încărcare. Administrată precoce și timp îndelungat (2-3 ani!) pare să favorizeze vindecarea clinică cu normalizarea ECG și apoi remiterea cardiomegaliei. Uneori este utilă asocierea diureticelor de 2-3 ori/săptămână.

Displazia aritmogenă a ventriculului drept

Entitate distinctă, rară, de etiologie necunoscută, apare sporadic sau familial. Se caracterizează prin „ventricul drept papiraceu” (perete foarte subțire), datorită înlocuirii țesutului miocardic contractil cu țesut fibros sau adipos, între care se mai pot identifica rare insule de cardiomiocite. Recent a fost subliniat rolul apoptozei în depleția celulară neinflamatorie a miocitelor. Se pare că involuția fiziologică a ventriculului drept, care are loc postnatal prin contribuția probabilă a apoptozei, se face excesiv; o parte a miocitelor dispar, fiind înlocuite de țesut gras și collagen fără proprietăți contractile. Se realizează o creștere periculoasă a excitabilității ventriculului drept, cu aritmii ventriculare paroxistice (vezi capitolul).

Clinica se caracterizează prin tahiaritmii ventriculare severe greu de controlat cu medicația antiaritmică. Acestea se află la originea morții subite, care poate surveni la orice vârstă, inclusiv moartea tinerilor atleți (a se deosebi de moartea subită din CMH).

Bibliografie

- BING O.H.: Hypothesis: Apoptosis may be a Mechanism for the Transition to Heart Failure with Chronic Pressure Overload. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1994; 26:943-48.
- BURCH M., RUNCIMAN M.: Dilated Cardiomyopathy. *Arch. Dis. Child* 1996; 74:479-481.
- CAMARGO P.R., SNITCOWSKY R., DA LUZ P.L., MAZZIERI R.: Favorable Effects of Immuno Suppressive Therapy in Children with Dilated Cardiomyopathy and Active Myocarditis. *Pediatr. Cardiol.* 1995; 16(2):61-68.
- CARVALHO J.S., SILVA C.M., SHINEBOURNE E.A., REDINGTON A.N.: Prognostic Value of Posterior Wall Thickness in Childhood Dilated Cardiomyopathy and Myocarditis. *Eur. Heart J.* 1996; 17(8):1233-1238.
- CHAN P.D., ALLEN H.D.: Dilated Congestive Cardiomyopathy. In Emmanouilides G.C., Allen H.D., Reimenschneider T.A., Gutgesell H.P. (eds.): *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents.* Williams and Wilkins, 1995, p. 1365-81.
- CHARRON P., DUBOURG O., DESNOS M., ISNARD R.: Diagnostic Value of Electrocardiography and Echocardiography for Familial Hypertrophic Cardiomyopathy in a Genotyped Adult Population. *Circulation* 1997; 96:214-219.
- CIOFU C.: Apoptoza și Cordul: între Morfogeneză și Patogeneza. *Med. modernă* 1997; 1(1):31-34.
- CORRADO D., BASSO C., SCHIAVON M., THIENE G.: Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Young Athletes. *New Engl. J. Med.* 1998; 339(6):364-369.
- DENFIELD S.W., ROSENTHAL G., GAJORSKI R.J., BRICKER J.T., SCHAOWENGERDT K.O., PRICE J.K., TOWBIN J.A.: Restrictive Cardiomyopathies in Childhood. *Etiologies and Natural History.* *Tex. Heart Inst. J.* 1997; 24(1):38-44.
- DERCHI G., BELLONE P., CHIARELLA F., RANDAZZO M.: Plasma Levels of Atrial Natriuretic Peptide in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70:1502-1504.
- DI ROCCO M., PATRINI C., RIMINI A., RINDI G.: A 6-Month-Old Give with Cardiomyopathy who Nearly Died. *Lancet* 1997; 349:616.
- FENANA PAZIR L., EPSTEIN N.D.: Genotype-Phenotype Correlations in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, 1994; 89(1):499-522.
- FAZIO S.: Growth Hormone in the Treatment of Dilated Cardiomyopathy. *New Engl. J. Med.* 1996; 334(13):810.
- GAJORSKI R.J., TOWBIN J.A.: Recent Advances in the Etiology, Diagnosis and Treatment of Myocarditis and Cardiomyopathies in Children. *Curr. Opin. Pediatr.* 1995; 7(5):587-594.
- GUNTARD J., STOCKER F., BOLZ D.: Dilated Cardiomyopathy and Thrombo-Embolicism. *Eur. J. Pediatr.* 1997; 156(1):3-6.
- HAGEGE A.A., DUBOURG O., DESNOS M., MIROCHNIK R.: Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1998; 19:490-495.
- IAGĂRU N., CIOFU C., PETRARU D., BĂDULESCU M., GEORMĂNEANU M.: Miocardopatii Primitive Neobstructive. *Pediatria (Buc.)* 1985; 34:327-339.
- KUSHWAHA S.S., FALLON J.T., FUSTER V.: Restrictive Cardiomyopathy. *New Engl. J. Med.* 1997; 336(4):267-276.
- LANDING B.H., RECALDE A.L., LAWRENCE T.Y., SHANKLE W.R.: Cardiomyopathy in Childhood and Adult Life, with Emphasis on Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pathol. Res. Pract.* 1994; 190(8):737-749.
- LEIDEN J.M.: The Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *New Engl. J. Med.* 1997; 337(15):1080-1081.
- MAISH B., HERZUM M., HUFNAGEL G., BETHGE C.: Immunosuppressive Treatment for Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1995; 16(Suppl.):153-61.
- MARON J.B.: Hypertrophic Cardiomyopathy. In Emmanouilides G.C., Allen A.D., Reimenschneider T.A., Gutgesell H.P. (eds.): *Moss and Adams Heart Disease in Infants Children And Adolescents.* Williams and Wilkins, 1995, p. 1337-54.

- MARON J.B.: Endocardial Fibroelastosis. In Emmanouilides G.C., Allen A.D., Reimenschneider T.A., Gutgesell H.P. (eds.): Moss and Adams Heart Disease in Infants Children and Adolescents. Williams and Wilkins, 1995, p. 1354-58.
- MARHN A.B., GARSON A., PERRY J.C.: Prolonged QT Interval in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy in Children. *Am. Heart J.* 1994; 127(1):64-70.
- MC KUSIK V.: *Rev. Mol. Med.* 1995; 74(6):301-304.
- MÜLLER G., ULMER H.E., HAGEK J.: Cardiac Dysrhythmias in Children with Idiopathic Dilated or Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pediatr. Cardiol.* 1995; 16(2):56-60.
- RICHARDSON P., MC KENNA W., BRISTOM M.: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-2.
- SKINNER J.R., MANZOOR A., HAYES A.M.: A Regional Study of Presentation and Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *Heart* 1997; 77(3):229-33.
- SPIRITO P., SEIDMAN C.E., MC KENNA W.J., MARON J.B.: The Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *New Engl. J. Med.* 1997; 336(11):775-785.
- STEWART J.T., MC KENNA M.J.: Management of Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1994; 8(1):95-99.
- VITALE D.F., BONOW R.O., CALABRO R.: Myocardial Ultrasonic Tissue Characterization in Pediatric and Adult Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 94(11):2 826-2 830.
- WAAGSTEIN F., BRISTOW M.R., SWEDBERG K.: Beneficial Effects of Metoprolol in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 1 441-1 446.
- WEINHOUSE E., RIGGS, SHARP E.: Review of 160 Cases of Dilated Cardiomyopathy in Children. *Pediatr. Res.* 1993; 33:28a.

ȘOCUL ÎN PEDIATRIE

Eugen Pascal Gîfoc

Șocul este un sindrom plurietiologic, caracterizat prin scăderea fluxului sanguin tisular sub nivelul critic necesar desfășurării normale a proceselor metabolice tisulare. Perfuzia tisulară inadecvată conduce la suferință celulară dismetabolică, resimțită în primul rând la nivelul organelor vitale: creier, cord, ficat, rinichi. Dacă perturbările nu sunt corectate cu promptitudine, apare suferința organică multiplă ireversibilă, cu moarte celulară și deces.

Se face adesea confuzie între colaps și șoc. Colapsul este o noțiune semiologică mult mai restrânsă, care definește numai o tulburare hemodinamică pură, ce constă în ruperea echilibrului din-

tre patul vascular (conținător) și sângele circulant (conținut). Colapsul este numai unul dintre aspectele hemodinamice posibile în șoc, care poate deschide scena clinică (exemplu: șocul hipovolemic) sau apare în stadiul tardiv, final al șocului, când mecanismele vasoconstrictoare de compensare sunt depășite.

Fiziopatologie: șocul reprezintă stadiul final al unei multitudini de stări patologice în care se ajunge la discordanța dintre fluxul sanguin și necesarul de oxigen la nivelul țesuturilor. Pentru o scădere moderată a aportului de oxigen, organismul realizează o extracție crescută a O_2 pentru a-și asigura consumul minim. Dar acest mecanism compensator nu poate asigura decât parțial și temporar nevoile metabolice, astfel că în curând apar semne de hipoxie și acidoză. În șoc, rapiditatea desfășurării evenimentelor face ca depășirea mecanismelor compensatorii să aibă loc foarte rapid.

Debitul cardiac inadecvat, tradus prin scăderea fluxului sanguin la diferite organe are ca prim efect redistribuirea circulației sanguine. Se recunosc mecanisme locale și sistemice compensatorii. Capacitatea locală de autoreglare a circulației este limitată și nesigură. Se deschid noi capilare, crește eliberarea de oxigen la nivelul țesuturilor în directă relație cu scăderea pH-ului. Zonele cele mai active metabolic primesc mai mult sânge decât cele care nu sunt metabolic active. Se subliniază că în șocul septic aceste mecanisme adaptative locale sunt foarte afectate și deci inoperante.

Răspunsul sistemic se realizează prin sistemul nervos autonom și hormoni cu acțiune vasoactivă. Tonusul vascular variază considerabil de la organ la organ, ca răspuns la un debit cardiac scăzut. Scăderea fluxului sanguin conduce la stimularea sistemului nervos autonom, la eliberarea de norepinefrină și în consecință se înregistrează vasoconstricție, tahicardie și creșterea contractilității cordului. Cel mai activ reacționează patul vascular splanhnic, vasele renale, vasele din piele și din mușchi. Circulația cerebrală și coronariană nu răspunde la stimularea simpatică. Vasoconstricția generală menține valoarea tensiunii arteriale diastolice în limite acceptabile, iar venoconstricția favorizează întoarcerea venoasă sistemică. Catecolaminele stimulează sistemul renin-angiotensină și eliberează aldosteron și hormon antidiuretic, care, crescând reabsorbția de

apă și sare la tubii renali, contribuie la restabilirea eficienței circulației.

Dacă nu se intervine prompt, mecanismele compensatorii sunt depășite și se instalează disfuncție organică multiplă. Plămânul este cel mai frecvent implicat. Se dezvoltă detresă respiratorie de tip adult (edem pulmonar acut necardiogenic), dar și cordul, rinichiul și organele splanhnice suferă de asemenea.

Tipurile etiopatogenice de șoc la copil sunt redate în tabelul 9.XIX.

TABELUL 9.XIX

TIPURI ETIOPATOGENICE DE ȘOC LA COPIL

Tipul șocului	Perturbarea circulatorie primară	Cauzele cele mai frecvente
Hipovolemic	Scăderea volumului sanguin circulant	Enterocolită acută (diaree, vărsături) Hemoragie (șoc hemoragic) prin hemoragii interne sau externe Diabet zaharat, diabet insipid Șoc caloric (pierderi insensibile excesive) Sindrom adrenogenital (deficit de 21-hidroxilază) Arsuri întinse (plasmoragie)
Distributiv	Vasodilatație → stagnarea sângelui în patul venos → scăderea presarcinii	Septicemie (șoc endotoxinic), anafilaxie (șoc anafilactic) Traumatisme medulare Venodilatație indusă de medicamente Intoxicații cu deprimante și/sau blocante ale SNC
Cardiogenic	Scăderea contractilității miocardului, afectarea fracției de ejeție prin obstacole mecanice, tulburări de formare a impulsului sau de conducere	Coarctare de aortă Stenoză aortică, embolie pulmonară Insuficiență cardiacă terminală Miocardite, abces miocardic (endocardită) Cardiomiopatii Aritmii cu ritm rapid, sick sinus syndrome Anemii foarte severe Tulburări metabolice ale miocardului Boală Kawasaki (miocardită, infarct miocardic) Intoxicații

TABELUL 9.XIX

Obstructiv	Defect de umplere prin tulburarea întoarcerii venoase	Tamponadă cardiacă (pericardite) Pneumotorax sub tensiune, pneumomediastin Tumori cardiace Embolie plmonară masivă (rară)
Disociativ	Oxygenul nu este cedat (eliberat) de hemoglobină	Intoxicație cu monoxid de carbon (CO) Methemoglobinemii

– Șocul hipovolemic este întâlnit cel mai frecvent la sugar și copilul mic și se produce prin pierderi digestive de apă și electroliți (vărsături, diaree), în cursul gastroenterocolitelor acute. Mai rar, pierderile hidroelectrolitice pot fi extradigestive (renale: poliurie în cadrul diabetului zaharat, diabetului insipid sau al unor boli renale cronice). Alte cauze de șoc hipovolemic sunt reprezentate de hemoragii (externe sau interne, mai dificil de diagnosticat), plasmoragii (arsuri întinse recente) și boli care realizează spații lichidiene „parazitare”: edeme (hipoproteinemii severe), ascită, pleurezie intempestiv evacuată, sechestrare de lichid și electroliți în anse intestinale ocluzionate.

Colapsul reprezintă elementul patogenetic central, care declanșează modificările fiziopatologice și reacțiile compensatorii din partea organismului după modelul descris la „Fiziopatologie”.

Manifestările clinice din șoc sunt consecința tulburărilor primitive ale fluxului sanguin la țesuturi, precum și a răspunsului compensator al organismului pentru preservarea circulației. Modificările clinice se succedă cu rapiditate și ele impun supravegherea activă a bolnavului (monitorizarea funcțiilor vitale) și înregistrarea modificărilor sub acțiunea gesturilor terapeutice de urgență.

Manifestările clinice dominante sunt: hipotensiune arterială (TA sub 70 mmHg), puls slab perceptibil la radială, filiform, extremități reci, cianotice, tegumente palide, timp de recolorare întârziat, oligurie (anurie), tahicardie. Stările de deshidratare acută asociază globi oculari „înfundați” în orbite, mucoase și tegumente uscate, pliu cutanat persistent, fontanelă deprimată (sugari). Gravitatea semnelor neurologice este în funcție de gradul deshidratării, de la hiporeactivitate la letargie, comă și convulsii. Pentru șocul hemoragic, simptomatologia depinde și de can-

titatea de sânge pierdută și neînlocuită. Setea vie este un semn clasic descris în șocul hemoragic.

Examenle de laborator din deshidratările acute evidențiază perturbări electrolitice (hipo- sau hiper-natremie, în funcție de tipul deshidratării), hemoconcentrație, acidoză. Presiunea venoasă centrală (PVC) este scăzută. Datorită vasoconstricției, Hb nu este scăzută catastrofal și nu reflectă corect cantitatea de sânge pierdută în șocul hemoragic.

Tratamentul constă în umplerea de urgență a patului vascular (restaurarea volumului sanguin circulant), oprirea hemoragiilor și transfuzii de sânge în șocul hemoragic. Se asociază tratamentul etiologic.

- **Șocul septic sau endotoxinic** este foarte frecvent întâlnit în pediatrie, mai ales la nou-născuți și sugari, la care reprezintă complicația obișnuită a infecțiilor sistemice grave (septicemii) determinate mai ales de germeni gramnegativi, dar și de germeni grampozitivi. Șocul este întâlnit mai frecvent în meningite, infecții urinare grave, abcese și flegmoane ale părților moi, meningococemie, urosepsis, enterosepsis cu germeni de infecție nozocomială (vezi Sepsis neonatal).

Șocul endotoxinic reprezintă tipul șocului distributiv, în care ruperea echilibrului între capacitatea patului vascular și volumul circulant se produce prin vasoplegie, care are ca efect stagnarea sângelui în teritorii vasculare periferice. Aceasta atrage după sine reducerea presarcinii (înțoarcerii venoase), scăderea debitului cardiac, irigare tisulară inadecvată.

Endotoxinele bacteriene produc leziuni ale endoteliului capilar, ale membranei granulocitelor și trombocitelor, cu eliberarea unor mediatori chimici, bradikina, kalikreina și produși ai acidului arahidonic. Aceștia au acțiune vasodilatatoare, realizând faza hiperchinetă a șocului septic, cu debit cardiac păstrat și TA normală. În faza avansată a șocului (faza hipochinetă sau vasoplegică), mecanismul central îl constituie activarea complementului (C3, C5, C5a) sub acțiunea aceluiași endotoxine ale germenilor gramnegativi și/sau a acidului teichoic secretat de bacteriile grampozitive, care au ca efect vasoplegia. Sub acțiunea catecolaminelor endogene, a histaminei și serotoninei eliberate din mastocite și trombocite au loc modificări ale microcirculației, cu sechestrarea sângelui în vasele de capacitanță (teritoriul capilar). Stagnarea sângelui în acest teritoriu (fenomenul de *sludge*) are ca efect creșterea vâscozității sângelui, agregarea elementelor figurate

și activarea factorului XII (Hagemann), care amor-sează procesul de coagulare intravasculară diseminantă (CID). CID anulează circulația în teritoriile afectate, contribuind la agravarea ischemiei, acidozei tisulare și deci a suferinței celulare. Tulburările microcirculației și CID produc importante leziuni la nivelul plămânului: edem alveolar cu afectarea sintezei surfactantului și zone de atelectazie, edem interstițial, creșterea rezistenței vasculare pulmonare, la care contribuie acidoza și hipoxia. Se realizează astfel „plămânul de șoc” sau detresa respiratorie de tip adult, care agravează hipoxia și reprezintă cea mai frecventă cauză de moarte în faza acută a șocului.

Suferința cardiacă în șocul septic este determinată de acțiunea unor factori depresori miocardici eliberați din diferite țesuturi aflate în stare de hipoperfuzie și hipoxie (factor depresor miocardic eliberat din pancreas, hidrolaze lizozomale). Acțiunea acestora se cumulează cu cea a acidozei și perfuziei scăzute, având ca efect reducerea contractilității (acțiune inotrop negativă).

Reducerea perfuziei, CID și acidoza afectează funcția renală (oligurie, necroze tubulare în evoluție) și hepatică (hepatita septică).

Scăderea perfuziei cerebrale are ca efect reducerea aportului de oxigen și glucoză la creier, precum și modificări ale membranei neuronale, cu alterarea pompei de sodiu și instalarea edemului cerebral acut.

Patogenie: nu există deosebiri de patogenie în șocul septic la vârstele mici în comparație cu alte perioade de vârstă.

Figura 9.73 prezintă fiziopatologia ipotetică a șocului septic, demonstrabilă la orice vârstă. Particularitățile țin de etiologie și deficitul de apărare imună a organismului gazdă.

Șocul septic este declanșat de produse din perețele bacterian. Există multă similitudine între aspectul clinic al șocului septic din infecția cu germeni gramnegativi (*Enterobacteriaceae*) sau infecția cu germeni grampozitivi (*Streptococcus*). Pentru primul grup, endotoxina eliberată de germeni induce eliberarea de citokine, pe când pentru streptococ substanța activă este antigenul capsular specific al tipului III. Creșterea nivelului seric al citokinelor, în special TNF α , sugerează posibilitatea unor strategii terapeutice noi, imunomodulatorii sau imunoterapeutice, pentru tratamentul acestor infecții fulminante.

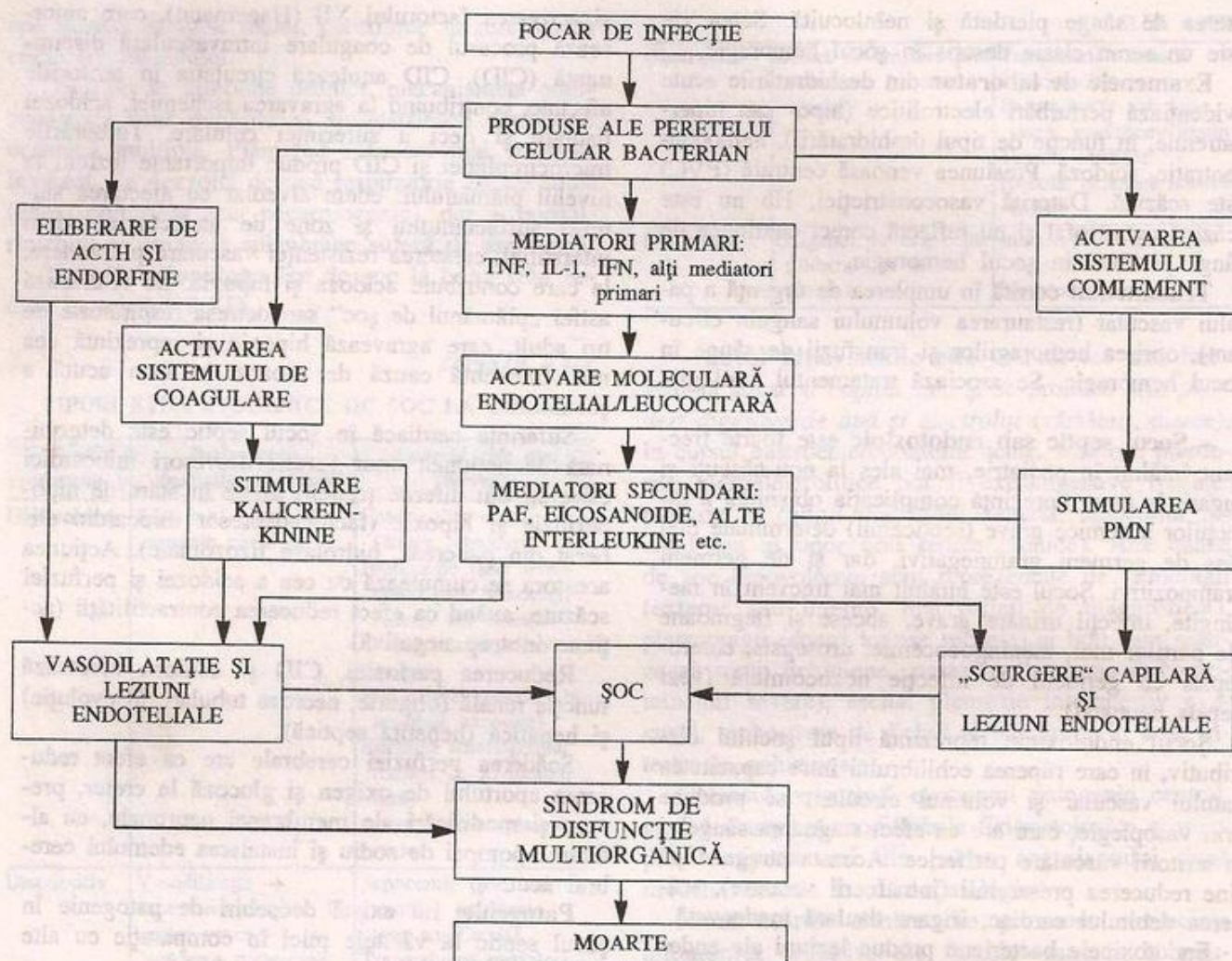


Fig. 9.73 – Fiziopatologia ipotetică a șocului septic (adaptat după Sáez-Llorens și McCracken, 1993).

Oxidul nitric (NO) joacă rol foarte important în medierea efectelor cardiovasculare în șocul septic. Nivelul seric al acestuia (ca și cel al nitriților) este ridicat în sepsis (fie cu germeni grampozitivi, fie cu germeni gramnegativi), explicând cianoza generalizată a copilului infectat în afara unei tulburări de cauză pulmonară sau șunturi dreapta-stânga dovedite. Oxidul nitric (NO) a fost demonstrat ca factor de relaxare vasculară cu originea în endoteliul vascular. Este produs sub acțiunea unei enzime, NOS (nitric acid sintaza), cu originea în celulele endoteliale vasculare. Se vorbește despre homeostazia NO, care reglează în mod fiziologic tonusul vascular, presiunea sanguină și perfuzia tisulară. Tonusul vascular este esențial pentru perfuzia orga-

nelor vitale. Activarea citokinelor din șocul septic are ca efect supraproducția de NO, ceea ce conduce la hipotensiune arterială și relaxare vasculară. Se instalează perfuzia tisulară inadecvată și rezistența la acțiunea substanțelor vasoconstrictoare utilizate în tratamentul șocului septic. NO caracterizează starea de șoc septic, fără relație cu tipul agentului etiologic (germeni grampozitivi sau gramnegativi).

Anomaliile citokinelor circulante au semnificație prognostică și par că necesită intervenție imunoterapeutică. Magnitudinea creșterii citokinelor serice este corelată direct cu mortalitatea prin șoc endotoxinic. Cele mai frecvente creșteri ale citokinelor au fost TNF α și IL-1. S-au stabilit relații între in-

vazia microbiană, răspunsul sistemic și modificările hematologice.

Dintre efectele metabolice precoce ale șocului septic, cu repercusiuni asupra diagnosticului precoce și al tratamentului trebuie semnalată tendința la hipoglicemie din infecțiile cu germeni gramnegativi. Este demonstrat că glicoreglarea este afectată în șocul septic și creșterea lactacidemiei și a necesarului de glucoză ar putea fi utilizate ca elemente de identificare ale infecției sistemice. Ca măsură terapeutică imediată se recomandă creșterea ritmului de perfuzie cu glucoză pentru a ajuta menținerea glicemiei în limite normale.

Manifestări clinice: bolnavul este de obicei febril (hipotermia indică prognostic grav), letargic, tegumentele sunt icterice sau cu erupție purpurică sau peteșială. La aceasta se adaugă semnele și simptomele determinate de focarul infecțios (pulmonar, meningian etc.). În faza inițială tegumentele pot fi calde; sunt prezente: oliguria, tahicardia, tensiunea arterială normală („șocul cald“). În evoluție se instalează paloarea accentuată, hipotensiunea arterială, extremitățile reci, cianotice, tegumentele marmorate, timpul de recolorare capilară prelungit peste 3 minute.

Nou-născutul și sugarul mic pot prezenta scleredem (consistență crescută „de cocă“ a țesutului subcutanat, prin modificări ale consistenței grăsimii subcutanate în condiții de hipoxie și acidoză). Exemplificarea unui șoc endotoxinic grav cu evoluție potențial fatală se poate face prin sindromul Waterhouse-Friederichsen (din septicemia meningococică) considerat una dintre cele mai grave urgențe pediatrie.

Examine de laborator: anemie, leucocitoză cu polinucleoză și deviere la stânga a formulei leucocitare (leucopenia este semn de prognostic grav), trombocitopenie, retenție azotată, acidoză metabolică. Tuturor bolnavilor trebuie să li se facă prelevări bacteriologice pentru identificarea germenilor (hemoculturi repetate, culturi din lichidul cefalorahidian, uroculturi, coproculturi). Trebuie făcut examenul bacteriologic din puroiul evacuat din abcese, pleurezii, artrite și altele. Toți reactanții de fază acută sunt pozitivi (VSH, proteină C reactivă, toate citokinele proinflamatorii). Acidoza domină echilibrul acidobazic.

Tratamentul comportă următoarele gesturi:

- Asigurarea ventilației și aport suplimentar de oxigen (intubație orotraheală și ventilație asistată, dacă starea gravă o impune). Oxigenoterapia se indică chiar dacă hipoxia nu este evidentă.

- Restaurarea volumului sanguin circulant (restabilirea perfuziei tisulare). De la internare trebuie asigurată calea venoasă, continuă pe care se administrează soluții cu glucoză 5% în asociere cu ser fiziologic (NaCl 9%) sau soluție Ringer-lactat în doză de 80-100 ml/kg/zi (sau 15-20 ml/kg/oră), urmată de administrarea i.v. de reomacrodex sau dextran 10-15 ml/kg la interval de 3-4 ore. În situații specifice (anemia severă, hipoproteinemie, deficit de factori ai coagulării), se administrează plasmă sau sânge izogrup (transfuzii) în doză de 10-20 ml/kg/zi.

- Este necesar uneori să se utilizeze cantități mai mari de lichide în prima oră de tratament, care ajung la 50 ml/kg/oră. În acest caz în primele 10-15 minute se vor administra 10-20 ml/kg. Scăderea ritmului de perfuzie se face în funcție de răspunsul terapeutic (reapariția pulsului, creșterea tensiunii arteriale, reluarea diurezei).

Dacă abordarea venelor periferice este imposibilă între o denudare la un sugar foarte grav și utilizarea unei perfuzii intraosoase, pentru aport lichidian de urgență se va prefera ultima variantă.

Corectarea acidozei metabolice se face prin administrarea i.v. a bicarbonatului de sodiu, soluție molară 8,4% (3 ml/kg/doză); doza totală va fi divizată în 2-5 administrări, cantitatea totală fiind ajustată în funcție de pH, BE urmărite orar.

- Tratarea infecției se face prin administrarea de doze mari de antibiotice, în asociere cu evacuarea colecțiilor purulente. Administrarea antibioticelor trebuie începută înainte de aflarea rezultatelor examenelor bacteriologice. Se folosesc asocieri de antibiotice care trebuie să „acopere“ spectrul cel mai larg posibil. Propunem următoarele scheme:

- Cefalosporine generația a III-a: Moxalactam 150-200 mg/kg/zi, Fortum 100-150 mg/kg/zi, Cefobid 100-150 mg/kg/zi sau Rocephin 100 mg/kg/zi, asociat cu un aminoglicozid: gentamicină 5-7 mg/kg/zi, amikacină 15 mg/kg/zi sau tobramicină 3-5 mg/kg/zi. Administrarea se face pe cale i.v., la interval de 8-12 ore.

- Pentru septicemia meningococică antibioticul de elecție este penicilina G i.v. în doze progresiv crescând, pentru evitarea reacției Herxheimer în asociere cu cloramfenicol sau cefalosporine de generația a III-a.

- Pentru infecțiile sistemice cu piocianic, antibioticul de elecție este carbenicilina (Pyopen) 400-600 mg/kg/zi, i.v., în doze divizate la șase ore, asociat cu gentamicină sau tobramicină.

– Pentru infecțiile cu germeni anaerobi se administrează asocierea: penicilină G + ampicilină 150-300 mg/kg/zi + metronidazol 15-20 mg/kg/zi i.v., fracționat în 2-3 prize.

• Administrarea corticoizilor se face în doze mari: hemisuccinat de hidrocortizon 30-50 mg/kg, la interval de 15-30 minute, repetat de 4-6 ori, timp de 24-48 ore, după care întreruperea se poate face brusc, în cazul evoluției favorabile. Efecte „antișoc” are dexametazona (0,5-1 mg/kg/zi) administrată i.v. Un studiu recent a evidențiat că șocul septic evoluează favorabil în 68% din cazuri dacă bolnavii au primit hidrocortizon în doză generoasă, timp de 6 zile, în comparație cu grupul placebo la care rezultatele pozitive se întâlnesc în numai 21%. Beneficiul tratamentului cu corticoizi injectabili pare a fi legat de interacțiunea dintre tratamentul cu catecolamine și o mai bună reglare a receptorilor adrenergici. Aceste date pledează ferm pentru avantajul corticoterapiei în șocul septic, spre deosebire de date mai vechi, în care opțiunea părea arbitrară. Diferențele semnificative țin probabil de dozele mari și mai ales de durata mai lungă de administrare, până la completa rezoluție a șocului refractar. Corticoizii sunt recomandați în șocul endotoxinic pentru rolul lor de supresor nespecific al răspunsului inflamator care generează citokine, cu rol major în patogenia șocului septic. Este dovedit că dexametazona previne eliberarea NO sintazei de către endotoxinele bacteriene, împiedicând generarea NO cu acțiune vasodilatatoare.

• Medicația vasoactivă se administrează concomitent cu asigurarea ventilației, restaurarea volemiei și a funcției miocardice. Se folosesc amine simpaticomimetice:

– Izoproterenol (izoprenalină), în doză de 1-4 μ g/min/kg (0,5-2 mililitri din diluția în care 1 ml = 0,2 mg, se administrează în 500 ml soluție glucozată 5%, lent i.v.).

– Dopamină: 2-10 μ g/min/kg. În această doză mică produsul este un vasodilatator puternic. Se administrează cu pompa de perfuzie. Digitalicele sunt controversate în șoc, deși există date care susțin că au crescut rata de supraviețuire în șocul hemoragic.

Șocul endotoxinic beneficiază și de efectul favorabil al administrării de gamaglobulină i.v., 200 mg/kg/zi, având rol nespecific în îmbunătățirea apărării antiinfecțioase, în special la nou-născuți și sugari.

Date foarte recente de literatură semnalizează efectul favorabil al tratamentului șocului endotoxi-

nic cu anticorpi monoclonali anti-TNF α , anti-IL-1, sau inhibitori de NO sintază. Anticorpii IgM specifici anti-endotoxină nu s-au dovedit la fel de utili în practica clinică și oricum au indicație strictă doar în șocul septic cu germeni gramnegativi. Este probabil ca aceste terapii inovatoare să aducă îmbunătățirea rezultatelor terapeutice în șocul endotoxinic.

– **Șocul anafilactic sau de hipersensibilizare** reprezintă tipul de hipersensibilizare de tip I (hipersensibilitate imediată). Apare după înțepături de insecte (albină), tratamente injectabile cu medicamente alergizante (penicilină, xilină), injectarea heteroproteinelor (seroterapie antitetanică, antirabică) sau a substanțelor radioopace de contrast iodate. Este tipul de șoc prin maldistribuție a fluxului sanguin (distributiv), cu vasoplegie brutal instalată, care antrenează colaps, reducerea presarcinii, tahicardie, cu reducerea debitului cardiac. Se asociază adesea manifestări din partea altor organe, cum sunt: urticaria, edeme alergice, edem Quinke, edem laringian și laringospasm. Au fost descrise manifestările sistemice, dar semnele și simptomele reacției de sensibilizare imediată variază mult de la individ la individ, uneori având doar caracter local. Caracteristice reacțiilor anafilactice sunt contracția mușchilor netezi și creșterea permeabilității capilare realizată sub acțiunea mediatorilor eliberați (histamina, serotonina și factorul chemotactic eozinofilic al anafilaxiei).

Tratament:

• Întreruperea administrării substanței alergizante (dacă este vorba de un medicament, de exemplu substanța iodată pentru radiologie);

• blocarea legării mediatorilor de către țesuturile țintă. Se recomandă antihistaminice (difenhidramina hidrocloridă), benadril, 1 mg/kg/doză, care se poate repeta la nevoie;

• stabilizarea membranelor celulare și degranularea mastocitelor: corticosteroizi. Tratamentul de elecție se face i.v. cu dexametazonă 0,3 mg/kg/doză (care poate fi repetată) sau hemisuccinat de hidrocortizon (10-20 mg/kg), doză care se repetă la 4-6 ore.

• Blocarea eliberării mediatorilor:

– inhibarea influxului de calciu: cromoglicat disodic;

– stimularea adenilat ciclazei, enzimă care convertește ATP (adenozin trifosfat) în cAMP. Se utilizează adrenalina sau noradrenalina subcutanat, 0,1-0,2 ml din soluția 1%;

- **prezervarea nivelului de cAMP** prin inhibarea fosfodiesterazei, enzima care convertește cAMP în AMP. Se recomandă teofilina, în doză de 3-5 mg/kg/doză, administrată lent i.v., în special în cazurile asociate cu laringospasm sever.

Tratamentul descris se adresează tuturor verigilor patogenice ale șocului anafilactic. Promptitudinea și corectitudinea lui pot salva bolnavul. Din cele 20 000 cazuri de șoc anafilactic semnalate anual în S.U.A. numărul de decese este de 200-400/an.

- **Șocul disociativ:** acest termen este rezervat condițiilor patologice în care perfuzia tisulară este normală, dar oxigenul nu poate fi utilizat de țesuturi, deoarece hemoglobina are afinitate crescută pentru oxigen, nepermițând cedarea acestuia către țesuturi. El se realizează în intoxicațiile cu monoxid de carbon (CO) și în methemoglobinemii.

Tratamentul de elecție constă în administrarea oxigenului în concentrație și presiune crescută (cameră hiperbară), prin care se realizează și creșterea fracțiunii de oxigen dizolvate în plasmă. Pentru tratamentul methemoglobinemiilor se folosește administrarea i.v. a substanțelor oxidoreductoare: vitamina C - 150 mg sau soluție sterilă de albastru de metilen 1%, în doză de 1-2 ml/kg.

Bibliografie

- BOLLAERT P.E., CHARPENTIER C., LEVY B. și colab.: Reversal of Late Septic Shock with Supraphysiologic Doses of Hydrocortisone. *Crit. Care Med.* 1998; 26:645-650.
- CIOFU C.: Sepsis și șoc septic neonatal (I-II). *Med. modernă* 1996; 3(5-6):257-262 și 310-314.
- EXLEY A.R., COHEN J.: Monoclonal Antibody to TNF in Severe Septic Shock. *Lancet* 1990; 335:1275-1277.
- FAHLEY T., LISTER G.: Oxygen Transport in Low Cardiac Output States. *J. Crit. Care* 1987; 2:288-305.
- GERARDINE, GRAU G.E., DAYER J.M.: Tumor Necrosis Factor and Interleukin 1 in the Serum of Children with Severe Infectious Purpura. *New Engl. J. Med.* 1988; 319: 397-400.
- HYDE R.M.: Immunology. Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, London, 1995, p. 180-185.
- LISTER G.: Shock. In G. Emmanouilides (ed.): Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Williams & Wilkins, 1995, p. 1725-1746.
- PERKIN R.M., LEVIN D.L.: Shock in Pediatric Patient. *J. Pediatr.* 1982; 101:163-169.
- SÁEZ-LOREN X., Mc CRACKEN Jr.: Sepsis Syndrome and Sepsis Shock in Pediatrics; Current Concepts of Terminology, Pathophysiology and Management. *J. Pediatr.* 1993; 123(4):497-503.

WEINBERG J.R., BOYLE P., MEAGER A., GUZ A.: Lipopolisaccharide Tumor Necrosis Factor and Interleukin 1 Interact to Cause Hypotension. *J. Lab-Clin. Med.* 1992; 120:205-211.

WEISMAN L.E.: Intravenous Immune-Globulin Prophylaxis of Late-Onset Sepsis in Premature Neonates. *J. Pediatr.* 1994; 125:922-930.

WILLIAMS P.A.: Tumor Necrosis Factor by Human Cells in Vitro and Vivo, Induced by Group B Streptococci. *J. Pediatr.* 1993; 123(2):292.

ZIEGLER E., FISHER C., SPRUNG C.: Treatment of Gram Negative Bacteremia and Septic Shock with Ha 1a-Human Monoclonal Antibody Against Endotoxin. *New Engl. J. Med.* 1991; 324:429-436.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SISTEMICĂ

Silvia Mățăsaru

Introducere: hipertensiunea arterială (HTA) este, probabil, cea mai importantă problemă de sănătate publică la vârsta adultă în țările dezvoltate. Prezintă la aproximativ 10% din populația generală, reprezintă factorul de risc major pentru afectarea vasculară coronariană, cerebrală și renală, fiind o importantă cauză de mortalitate. Deși este relativ rară în copilărie, ea suscită din plin interesul pediatrilor, din mai multe motive:

- sunt tot mai multe voci care susțin că debutul HTA esențiale a adultului este în copilărie și, deci, evoluția sa spre agravare ar putea fi prevenită sau atenuată prin înlăturarea factorilor de risc și un control terapeutic adecvat al persoanelor vizate;

- în cazul HTA secundare (cea mai frecventă la copil) corectarea cauzei o poate vindeca;

- încă din 1988, grupul de experți OMS consideră că măsurile de prevenire a bolilor cardiovasculare trebuie să vizeze mai ales grupul de vârstă cuprins între naștere și 20 ani.

Prevalență: măsurarea de rutină a presiunii arteriale la copilul peste 3 ani a arătat o incidență a hipertensiunii arteriale între 1-3%, mult mai mică decât la adult (10-15%). Frecvența crește cu vârsta. Dacă la copilul mic este mai frecventă HTA secundară, după 10 ani se pare că ponderea HTA primare crește, înregistrând cele mai mari procente la adolescenți, în special la cei care au o rudă de gradul I hipertensivă sau sunt supraponderali. În 85% din cazurile de HTA la copil, este vorba de HTA secundară (unor boli renale, suprarenale, cardiace).

Definiție și clasificare: hipertensiunea sistemică este o stare patofiziologică în care presiunea sanguină (sistolică și/sau diastolică) se menține constant peste limita superioară a normalului ca urmare a tulburării mecanismelor de reglare a presiunii arteriale. Deoarece presiunea sanguină crește cu vârsta și are o variabilitate individuală considerabilă, sunt mari dificultăți în definirea HTA la copil. Diagnosticul (neîndoielnic în HTA severă) este dependent de o definiție arbitrară a limitelor superioare ale presiunii sanguine normale. În 1976 Comitetul de experți OMS a stabilit o limită arbitrară pentru adult: 140/90 mmHg, limită propusă și de Societatea Internațională de Hipertensiune în 1993. În raportul „Second Task Force on Blood Pressure Control in Children” (1987), a fost stabilită harta percentilelor pentru diferite presiuni sanguine pentru vârstă, de la naștere la 18 ani, iar pentru greutate, la întrunirea de lucru a British Hypertension Society (de Swiet și colab., 1989). Grupul american a sugerat ca nivele mai mari de percentila 95 pentru vârstă să fie considerate HTA semnificativă (tabelul 9.XX și fig. 9.74).

Limita superioară a normalului fiind percentila 90, valorile cuprinse între percentilele 90 și 95 sunt considerate normal „înalte”.

TABELUL 9.XX

CLASIFICAREA HTA LA COPII ȘI TINERI
(după Report of the Second Task Force
on Blood Pressure Control in Children-1987)

Vârsta	„High” normal (mmHg)	HTA semnificativă (mmHg)	HTA severă (mmHg)
nou-născuți			
0-7 zile		TAs: 96-105	TAs ≥ 106
8-30 zile		TAs: 104-109	TAs ≥ 110
1 lună-2 ani	TAs: 104-111 TAd: 70-73	TAs: 112-117 TAd: 74-81	TAs ≥ 118 TAd ≥ 82
3-5 ani	TAs: 108-115 TAd: 70-75	TAs: 116-123 TAd: 76-83	TAs ≥ 124 TAd ≥ 84
6-9 ani	TAs: 114-121 TAd: 74-77	TAs: 122-129 TAd: 78-85	TAs ≥ 130 TAd ≥ 86
10-12 ani	TAs: 122-125 TAd: 78-81	TAs: 126-133 TAd: 82-89	TAs ≥ 134 TAd ≥ 90
13-15 ani	TAs: 130-135 TAd: 80-85	TAs: 136-143 TAd: 86-91	TAs ≥ 144 TAd ≥ 92
Adolescenți (16-18 ani)	TAs: 136-141 TAd: 84-91	TAs: 142-149 TAd: 92-97	TAs ≥ 150 TAd ≥ 98

TAs = tensiune arterială sistolică; TAd = tensiune arterială diastolică

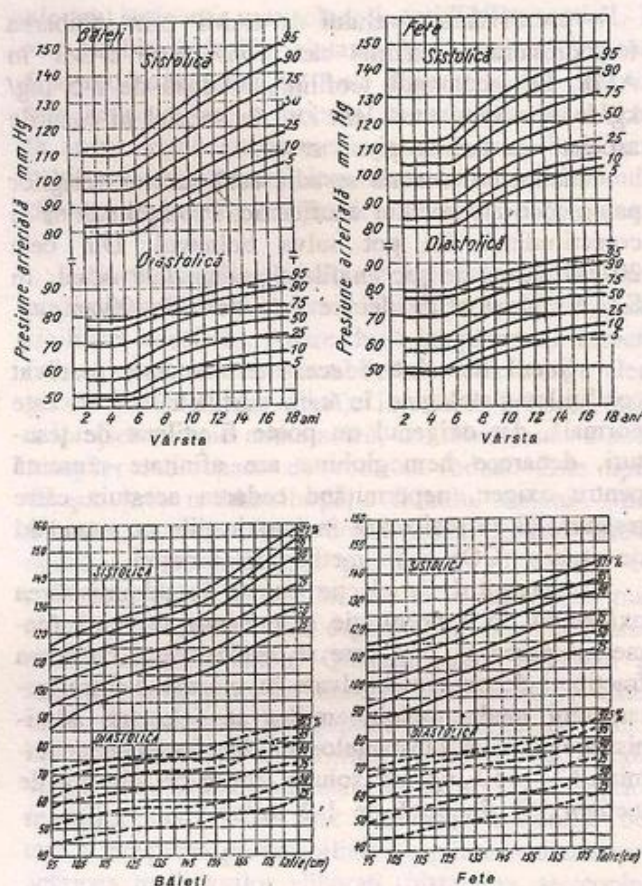


Fig. 9.74 - Variațiile valorilor tensiunii arteriale în funcție de talie, vârstă și sex (după Stoescu).

Pe de altă parte, cel de-al VI-lea raport al Joint National Committee for Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure a stabilit o nouă delimitare între valorile normale și cele patologice la adulții peste 18 ani, în funcție de modalitatea de măsurare a TA (tabelul 9.XXI). Se consideră a fi normale valorile sub 130/85 mmHg, riscul cardiovascular fiind absent la valori sub 120/80 mmHg. Dacă se folosește monitorizarea ambulatorie a TA (MATA) timp de 24 ore, valoarea limită dintre normal și patologic este mai redusă, variind în funcție de perioada de zi sau noapte (când este și mai mică). Comparând cele două tabele, se observă că, cel puțin pentru definirea limitei superioare a valorilor tensionale normale, copilul mare (peste 13 ani) se comportă ca un adult. O formulă aproximativă pentru calculul TA la copil este:

$$TA = 80 + 2x \pm 10-20 \text{ mmHg}$$

unde: x = vârsta în ani.

Clasificarea HTA se poate face după mai multe criterii:

- *gravitate*: normal, „înaltă”, semnificativă, severă (tabelele 9.XX și 9.XXI);
- *etiologie* (tabelul 9.XXII);
 - secundară (80-85% din cazuri);
 - esențială (15-20% din cazuri, fără o cauză organică evidentă);
- *durată* (tabelele 9.XXII și 9.XXIII):
 - tranzitorie (intermitentă) – cu durată sub 2 luni;
 - persistentă.

TABELUL 9.XXI

**CLASIFICAREA TA PENTRU ADULȚII PESTE 18 ANI
(după Harrison's, 1996)**

<i>Categoria</i>	<i>TA sistolică (mmHg)</i>	<i>TA diastolică (mmHg)</i>
Normală	<130	< 85
Normal „înaltă”	130-139	85-89
Hipertensiune		
Stadiul I (ușoară)	140-159	90-99
Stadiul II (moderată)	160-179	100-109
Stadiul III (severă)	180-209	110-119
Stadiul IV (f. severă)	> 210	>120

TABELUL 9.XXII

**CONDIȚII ASOCIATE CU HTA TRANZITORIE SAU
INTERMITENTĂ LA COPIL
(după Nelson, 1996)**

Renale

1. Glomerulonefrite acute postinfecțioase;
2. Purpură anafilactoidă (Schönlein-Henoch) cu nefrită;
3. Sindrom hemolitic-uremic;
4. Necroză tubulară acută;
5. După transplant renal (imediat sau în timpul episodului de rejecție);
6. După transfuzie sanguină la pacienți cu azotemie;
7. Hipervolemie;
8. După proceduri chirurgicale pe tractul genitourinar;
9. Pielonefrită;
10. Traumatism renal;
11. Infiltrarea leucemică a rinichilor;
12. Uropatie obstructivă asociată cu boala Crohn.

Medicamente și otrăvuri

1. Cocaină;
2. Contraceptive orale;
3. Agenți simpatomimetici;
4. Amfetamine;
5. Fenciclidine;
6. Corticosteroizi și ACTH;
7. Tratament cu ciclosporină posttransplant;
8. Licorice (acid glycyrrhizic);
9. Plumb, mercur, cadmiu, thaliu;

10. Întreruperea antihipertensivelor (clonidină, metildopa, propranolol);
11. Intoxicație cu vitamina D.

Sistem nervos central și autonom

1. Presiune intracraniană crescută;
2. Sindrom Guillain-Barré;
3. Arsuri;
4. Disautonomie familială;
5. Sindrom Stevens-Johnson;
6. Leziuni de fosă posterioară;
7. Porfirie;
8. Poliomielită;
9. Encefalite.

Diverse

1. Preeclampsie;
2. Fracturi ale oaselor lungi;
3. Hipercalcemie;
4. Reparație postcoarctăție;
5. Transfuzie leucocitară;
6. Oxigenare prin membrana extracorporală;
7. Obstrucție cronică a căilor respiratorii superioare.

TABELUL 9.XXIII

**CONDIȚII ASOCIATE CU HTA CRONICĂ LA COPII
(după Nelson, 1996)**

Renale

1. Pielonefrită cronică;
2. Glomerulonefrite cronice;
3. Hidronefroza;
4. Rinichi displazic congenital;
5. Rinichi polichistic;
6. Chist renal solitar;
7. Nefropatie de reflux vezicoureteral;
8. Hipoplazie segmentară (Ask-Upmark Kidney);
9. Obstrucție ureterală;
10. Tumori renale;
11. Traumatism renal;
12. Deteriorare prin rejecție posttransplant;
13. Deteriorare postiradiere;
14. LES (alte boli de colagen).

Vasculare

1. Coarctăția aortei toracice sau abdominale;
2. Leziuni ale arterelor renale (stenoză, displazie fibromusculară, tromboză, anevrism);
3. Cateterizarea arterei ombilicale cu formare de tromb;
4. Neurofibromatoză (îngustare intrinsecă sau extrinsecă a lumenului vascular);
5. Tromboza venei renale;
6. Vasculite;
7. Șunt arteriovenos;
8. Sindrom Williams-Beuren.

Endocrine

1. Hipertiroidism;
2. Hiperparatiroidism;
3. Hiperplazie adrenală congenitală (deficit de 11 beta-hidroxi-lază și 17-hidroxi-lază);
4. Sindrom Cushing;
5. Aldosteronism primar;

TABELUL 9.XXIII (continuare)

6. Hiperaldosteronism supresibil prin dexametazonă;
 7. Feocromocitom;
 8. Alte tumori de creastă neurală (neuroblastom, ganglioneuroblastom, ganglioneurom);
 9. Nefropatie diabetică;
 10. Sindrom Liddle.
- Sistem nervos central**
1. Masă intracraniană;
 2. Hemoragie;
 3. Urmări ale unor injurii cerebrale;
 4. Tetraplegie.
- HTA esențială**
- cu renină scăzută;
 - cu renină normală;
 - cu renină crescută.

J. L. André și J. P. Deschamp au publicat în 1980, 1986 următoarea clasificare în funcție de percentilele pentru talie și vârstă:

- TA normală - până la percentila 95;
- TA normal „înaltă” - între percentilele 95-97,5;
- HTA „limită” (moderată) - percentila 97,5 + 10 mmHg;
- HTA „certă” - $\geq$ percentila 97,5 + (10-30 mmHg);
- HTA „amenințătoare” - $\geq$ percentila 97,5 + $\geq$ 30 mmHg.

Indiferent de ce clasificare folosim, prezența la copil a unei TA > 180/110 mmHg reprezintă o urgență hipertensivă, fiind încadrată în HTA „malignă” sau „amenințătoare”.

Evoluția naturală a presiunii arteriale la copil: copilul nou-născut normal, sănătos are o TAS de 60 mmHg și o TAd de 40 mmHg. Există o creștere gradată în raport cu vârsta copilului, pubertatea marcând o oarecare instabilitate a TA, acesta fiind momentul când HTA la limită („de halate albe”) este cea mai frecventă.

Studiile populaționale începute la vârsta copilăriei și continuate pe aceiași indivizi la vârsta adultă au arătat că mulți indivizi au tendința de a se menține în același culoar valoric, odată cu trecerea timpului. Acest efect „tracking” a fost demonstrat și prin calculul quartilelor sau quintilelor distribuției statistice pentru TAS și TAd (corelațiile fiind mai mari pentru TAS). În studiile publicate până în prezent, corelațiile sunt cu atât mai bune cu cât prima determinare a TA, ca valoare de referință, s-a făcut la o vârstă mai mare.

Se pare că, dacă la un moment al copilăriei (de

obicei mai apropiat de pubertate), copilul se înscrie într-un culoar cu valori tensionale mai mari, are șanse mai mari de a dezvolta HTA la vârsta de adult. De asemenea, valorile tensionale normal „înalte”, deși se consideră ca limita superioară a normalului, au dovedit un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a HTA sistemice semnificative sau severe, cu apariția unor complicații invalidante sau letale (ca infarct miocardic, accident vascular cerebral). Acest lucru implică o dispensarizare a acestor copii pentru a se putea interveni profilactic și nu curativ.

Tendința generală pentru presiunea sanguină a copilului de a rămâne la nivelul aceleiași percentile în timpul copilăriei și adolescenței sugerează că, dacă HTA are debutul în copilărie, ar fi posibil în acest fel să identificăm un individ potențial hipertensiv de la o vârstă tânără. Totuși, pe datele actuale nu este întotdeauna posibil de a prezice care copil va deveni un adult cu HTA, deoarece până la 1/3 din copiii hipertensivi pot deveni normotensivi după o urmărire de câțiva ani. A trecut insuficient timp în studiile prospective ale copiilor hipertensivi pentru a putea determina dacă recunoașterea precoce a HTA ușoare sau moderate va reduce incidența aterosclerozei mai târziu.

Măsurarea tensiunii arteriale (TA): întrucât în practica medicală numeroase erori provin din măsurarea incorectă a presiunii arteriale, începem cu recomandări privind măsurarea sa corectă la copil (atenție la confortul pacientului și calitatea echipamentului).

Presiunea arterială se măsoară după 5 minute de repaus, șezând sau culcat cu fața în sus. Se efectuează 3 măsurători consecutive, luându-se în considerare media ultimelor două determinări. Valorile crescute ale TA trebuie confirmate la cel puțin două consultații separate, pentru a se putea stabili diagnosticul de HTA. Măsurătorile făcute ulterior pentru comparație trebuie efectuate în aceeași poziție.

Se poate folosi un sfigmomanometru cu mercur sau aneroïd, aparate oscilometrice (Dinamap) sau ultrasonice - Doppler (care pot fi folosite și la sugar). Presiunea arterială ar trebui măsurată atât la brațe, cât și la membrele inferioare (cel puțin cu o ocazie), pentru a se exclude coarctarea de aortă.

Obșnuit, presiunea arterială se măsoară la brațul drept, cu pacientul relaxat. Manșeta este plasată pe braț deasupra arterei brahiale. Se umflă manșeta până ce presiunea depășește presiunea arterială și pulsul radial nu se mai palpează. Diafragmul stetoscopului este plasat deasupra arterei brahiale, chiar sub manșetă. Se reduce încet presiunea manșetei până ce zgomotele Korotkoff pot fi auzite (faza 1): aceasta este presiunea sistolică. Presiunea se scade până ce zgomotul Korotkoff devine brusc asurzit (faza 4), continuând până ce zgomotele dispar (faza 5). Presiunea diastolică este situată obșnuit la faza 5, deoarece această fază este mai bine reproductibilă și mai aproape de presiunea diastolică intravasculară. Zgomotele Korotkoff pot

dispărea (faza 2) și reapărea (faza 3) între presiunea sistolică și diastolică (a nu se confunda faza 2 pentru presiunea diastolică sau faza 3 pentru presiunea sistolică).

Pentru copiii mici trebuie o atenție specială la dimensiunea manșetei: punga manșetei de presiune trebuie să cuprindă aproape toată circumferința brațului, iar capetele sale nu trebuie să se suprapună; manșeta trebuie să acopere cel puțin 2/3 din lungimea brațului (sau coapsei). O manșetă prea mică dă rezultate false mai mari, iar prea mare va înregistra presiuni mai mici. Serviciile de pediatrie ar trebui echipate cu manșete de 3, 5, 7, 12 și 18 cm, pentru a corespunde spectrului larg al dimensiunilor copilului.

Pentru determinarea presiunii arteriale la membrele inferioare, stetoscopul este plasat deasupra arterei poplitee; aceasta este obișnuit mai mare decât la brațe cu aproximativ 10 mmHg. În coarctarea de aortă presiunea sanguină la membrele superioare este cu cel puțin 20 mmHg mai mare decât la membrele inferioare. La sugarul și copilul mic neliniștit, la care pulsațiile arteriale sunt greu de auscultat sau palpat, se poate folosi metoda flush. O manșetă de dimensiune adecvată este plasată în jurul brațului sau coapsei, sub manșetă se înfășoară de jos în sus pe toată lungimea membrului o bandă elastică de cauciuc, până ce membrul devine alb (exsanguinat). După umflarea manșetei se desfășoară banda elastică, apoi manșeta este dezumflată lent, presiunea sistolică corespunzând momentului în care membrul se recolorează în roz. Această valoare este puțin mai mică decât cea găsită prin metoda directă arterială sau ausculta-torie.

Datorită faptului că peste 1/2 din hipertensivi rămân necunoscuți, evoluând mult timp asimptomatic, unii autori consideră necesară „depistarea activă”. Cei mai mulți autori consideră că nu este necesar un screening al HTA la copil, dar este obligatorie măsurarea TA la copilul peste 3 ani:

1. care se prezintă la un consult medical (ambulator sau în spital);

2. cu ocazia vizitelor profilactice de „bilanț”: la 3 ani; la 6 ani (sau înaintea școlarizării); la 11 ani (în clasa a V-a); la 14 ani (în clasa a VIII-a); la sfârșitul liceului.

Task Force on Blood Pressure Control in Children recomandă măsurarea TA anual după vârsta de 3 ani. Sub 3 ani măsurarea TA este obligatorie doar într-un context evocator pentru o afecțiune ce se însoțește de HTA secundară, adică în următoarele situații: coarctare de aortă, insuficiență cardiacă de cauză neexplicată, convulsii sau alte tulburări neurologice, edeme, ascită, insuficiență renală, tumoră abdominală sau orbitală, hipertermie, retard staturoponderal.

Presiunea sanguină normală reprezintă o reflectare a activității cardiace, rezistenței vasculare periferice, a volumului sanguin și a elasticității arteriale. Nu există o singură presiune arterială sau o limită a presiunii arteriale care să fie normală la toți subiecții și în toate circumstanțele. Dacă la un adult în repaus presiunea sistolică nu depășește 140-150 mmHg, iar cea diastolică 90 mmHg, la copil presiunea arterială crește gradual cu vârsta și este strâns corelată cu talia și greutatea acestuia. În cursul adolescenței apar creșteri semnificative și, până la atingerea nivelului mai stabil ale vârstei de adult, există multe variații temporare. Copiii cu greutate mai mare și mai înalți au presiuni sanguine mai mari decât cei mai pușin dezvoltati, în-cât în cazul unor valori între percentilele 90 și 95 ar trebui luată în considerare talia (Swiet și Dillon, 1989). Chiar la copiii

de aceeași vârstă și constituție corporală există o variabilitate a presiunii arteriale, motiv pentru care sunt necesare totdeauna măsurări repetate pentru evaluarea pacientului cu hipertensiune.

Există o variație diurnă a presiunii arteriale, cea din timpul zilei fiind mai mare decât în cursul nopții. *Anxietatea* (exemplu HTA de halate albe) și *efortul cresc presiunea arterială*.

Variații ale presiunii sanguine: presiunea sistolică variază cu până la 10 mmHg între arterele brahiale dreaptă și stângă. Ridicarea în picioare produce o ușoară reducere a presiunii sistolice (cu mai puțin de 20 mmHg) și o creștere a presiunii diastolice (sub 10 mmHg).

Când există un ritm cardiac neregulat (exemplu, fibrilație) presiunea sanguină este variabilă. Deoarece presiunea sanguină fluctuează la majoritatea persoanelor, fie că sunt normotensive sau hipertensive, ea trebuie măsurată de mai multe ori înainte de a fi declarată crescută. Populațiile de origine africană au presiuni mai mari decât caucazienii.

Dacă există o îndoială asupra validității măsurării presiunii arteriale, monitorizarea presiunii sanguine ambulatorii oferă o evaluare noninvazivă în cursul activității zilnice normale, în-lăturând problema HTA de halate albe.

Pentru interpretarea corectă a valorilor obținute la examenul fizic sunt necesare referințe standard (vezi fig. 9.74).

Etiopatogenia HTA: deși s-a avansat în înțelegerea fiziopatologiei creșterii presiunii arteriale, în 90-95% din cazuri etiologia hipertensiunii rămâne necunoscută (hipertensiune primară sau esențială). Când cauza poate fi explicată de o boală asociată, HTA se consideră a fi secundară.

HTA esențială este recunoscută mai frecvent la adolescenți și pare a avea o agregare familială. În lipsa unei etiologii certe, se acordă o atenție deosebită factorilor de risc. HTA esențială se caracterizează printr-o mare *heterogenitate patogenică*. În inițierea, menținerea și progresia bolii intervin o multitudine de factori patogenici, care se intercorelează. Copiii normotensivi provenind din *părinți hipertensivi* pot avea răspunsuri fiziologice anormale (similare cu ale părinților) când sunt supuși la stres sau sarcini competitive; de asemenea, excretă nivele urinare mai mari de metaboliți ai catecolaminelor (responsivitate modificată a SN simpatic) sau răspund la încărcarea cu Na printr-un câștig ponderal mai mare și creșterea presiunii sanguine.

Multe studii susțin că *ereditatea este multifactorială* sau că există mai multe defecte genetice, fiecare având presiunea sanguină crescută ca una din expresiile sale fenotipice. Nu s-a putut demonstra o transmitere genetică de tip mendelian, în schimb se pot transmite genetic diferite anomalii celulare care intervin în patogenia HTA. Studiarea

familiilor cu gemeni mono- sau dizigoți întărește aceste observații. Comparând TA a copiilor născuți din mame cu HTA în cursul sarcinii, Hanson și colab. au găsit la aceștia valori superioare celor ale copiilor născuți din mame fără HTA. Se pare că există o corelație negativă între greutatea la naștere și presiunea arterială sistolică (Law și colab.) și una pozitivă între greutatea crescută a placentei și apariția HTA. Studiul familiilor cu copii naturali și adoptați a arătat că mediul de viață comun joacă un rol mai mare la copil decât la adult. Aceste studii sugerează că 65% din corelațiile observate între rude se datorează eredității, iar 35% mediului de viață familial comun („stilului de viață”).

Au fost implicați în dezvoltarea HTA un număr de factori de risc, incluzând: obezitatea, stresul, aportul alimentar crescut de sare, consumul de alcool, fumatul (via eliberare de noradrenalină la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice), diabetul zaharat, dislipidemiile, inactivitatea fizică (frecventă în ultima perioadă la copilul mare), numărul membrilor de familie, aglomerația, istoricul familial de boli cardiovasculare cu decese la vârste tinere, factori considerați importanți în societățile mai bogate și pe măsura creșterii vârstei pacientului.

Deprinderi nesănătoase, ca alcoolismul și fumatul apar chiar în timpul copilăriei, la vârste din ce în ce mai mici, în mediile defavorizate.

Factorul de mediu care s-a bucurat de cea mai mare atenție a fost aportul de sare. Faptul că numai 60% dintre hipertensivi răspund la creșterea aportului de sare ilustrează natura heterogenă a populației cu HTA esențială. Consumul crescut de sare reprezintă un factor de risc doar dacă se corelează cu anomalii genetice (defect în excreția renală de sare, afectarea transportului transmembranar al Na). Puținele studii la copil au dat rezultate contradictorii.

De mult timp se știe că obezitatea se asociază cu HTA și reducerea greutății ameliorează controlul tensiional. Cei mai vulnerabili sunt copiii și adolescenții obezi. A fost incriminată producerea de către adipocit a angiotensinogenului.

Stresul sever și prelungit, mai ales asociat cu alți factori de risc, poate conduce la apariția HTA. Cei mai vulnerabili sunt copilul mare și adolescentul, prin solicitarea psihică și emoțională proprie vârstei, prin stresul creat de numeroase examene cu implicație în realizarea lor viitoare (capacitate, bacalaureat, admitere la facultate), prin stările conflictuale „părinte-copil” prezente la aceste vârste da-

torită diferenței dintre generații. Studiile lui M. Friedman și colab. au conturat un „model comportamental tip A” (frecvent la indivizii cu HTA): persoane ambițioase, ce doresc afirmarea, puterea, fiind în permanentă luptă cu timpul. Acest tip de personalitate începe să se contureze încă din perioada de preșcolar (Matthews K. A. și colab.), instituirea timpurie a unor programe educaționale adecvate putând avea rol în prevenția HTA la viitorul adult.

Factorii hemodinamici: în HTA esențială se produce tulburarea relației dintre debitul cardiac și rezistența vasculară totală (RVT). Adolescenții cu HTA esențială pot progresa de la un status cu debit cardiac crescut și rezistență vasculară sistemică normală spre pattern-ul adult, cu debit cardiac normal și rezistență vasculară sistemică crescută.

Factorii neurogeni: sistemul nervos simpatic ocupă o poziție cheie, hiperreactivitatea simpatică producând creșteri tranzitorii ale TA la individul normal și creșteri paroxistice la indivizi cu HTA cronică stabilă (traduse clinic prin tahicardie, ritm cardiac labil, transpirații, dermografism pozitiv, labilitatea valorilor tensionale). Se observă în special la adolescenți și adulți tineri, în stadiile de început ale HTAE (hipertensiune arterială esențială).

Cu avansarea în vârstă, apare o diminuare a sensibilității baroreceptoare cu readaptarea arcului baroreflex la un nivel mai ridicat al TA.

Anomaliile transportului transmembranar de ioni au fost studiate în special pentru Na^+ , dar și pentru Cl^- , Ca^{++} , K^+ , Mg^{++} . Acumularea de Na^+ intracelular și apoi de Ca^{++} în fibra musculară netedă ar produce o reactivitate vasculară crescută la agenții vasoconstrictori umorali și neurogeni.

Peptidele natriuretice atriale stimulează excreția Na la nivelul rinichiului, rolul lor în dezvoltarea HTA fiind în curs de investigare.

Dacă luăm în considerare sistemul renină-angiotensină-aldosteron, acest profil poate fi foarte variabil la adultul cu HTAE: renină crescută (15-20%), normală (50-60%) sau scăzută (20-30%). Deși nu au fost realizate studii similare ample la adolescenții cu HTA primară, s-a observat că HTA hiperreninemică dominată de vasoconstricție și RVT crescută se întâlnește în special la tinerii care prezintă și o hiperreactivitate a sistemului nervos simpatic.

Creșterea concentrației de insulină care apare la hipertensivul obez și/sau diabetic produce HTA prin: creșterea absorbției renale de Na, creșterea activi-

tății sistemului nervos simpatic, stimularea hipertrofiei vasculare (crește RVT).

Modificările structurale vasculare în HTAE constau într-un proces de:

- ateroscleroză accelerată (proces primar intimal);
- remodelare vasculară, a cărei apariție permanentizează și agravează evoluția HTA.

Studii recente au demonstrat că remodelarea vasculară intervine precoce în HTA, iar în unele HTA experimentale precedă alterarea homeostaziei preționale. Se produc:

- creșterea grosimii mediei prin hipertrofia celulelor musculare netede (CMN), cu îngustarea lumenului vascular și creșterea raportului perete/lumen în vasele de rezistență;
- rarefacție microvasculară, cu reducerea diametrului intern și extern al vasului;
- modelarea structurală a aortei și a vaselor mari (îngroșarea mediei prin hipertrofia CMN vasculare și modificări ale matricei).

Remodelarea vasculară include 4 procese celulare: creștere, apoptoză (moartea celulară programată genetic), migrarea celulară și degradarea matricei extracelulare.

Endoteliul vascular: sunt date care pledează pentru existența unei disfuncții endoteliale în HTA, cu rol esențial în modificările funcționale și structurale apărute în vasele hipertensive. Endoteliul are un rol important în reglarea tonusului vascular prin producerea factorilor vasodilatatori și vasoconstrictori, iar numeroase substanțe umorale acționează asupra tonusului vascular prin intermediul endoteliului.

Substanțele cu efect vasodilatator produse de celulele endoteliale sunt:

- NO (oxidul nitric)/EDRF (factorul de relaxare derivat din endoteliu), produs ca urmare a fluxului sanguin și a stresului de „forfecare”; are și acțiune antihipertensivă;
- prostaciclina produce vasodilație prin relaxarea CMN vasculare;
- EDHF (factorul de hiperpolarizare derivat din endoteliu) produce relaxarea CMN vasculare.

Producerea acestor 3 factori vasodilatatori este stimulată de bradikinină prin activarea receptorilor β_2 . Kininaza II, care degradează bradikinină, este identică cu ACE¹, astfel că administrarea inhibitorilor

lor ACE produce vasodilație, atât prin reducerea angiotensinei II, cât și prin efectul propriu al bradikininei.

Substanțele vasoconstrictoare produse în endoteliul vascular au și efect mitogen, stimulând creșterea celulară:

- EDCF (factorul de contracție derivat din endoteliu);
- endotelina I este cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut (de 10 ori mai puternic decât angiotensina II) și cu acțiune prelungită; are și acțiune mitogenă asupra CMN;
- tromboxanul (TXA₂) și prostaglandina H₂: tromboxanul stimulează și creșterea celulară;
- angiotensina II generată prin SRA (sistemul renină-angiotensină) local paracrin (vascular).

La procesul de remodelare participă toate structurile celulare vasculare (celule endoteliale, celule musculare netede, fibroblaști) care sunt cuplate prin sistemele autocrine/paracrine. Celula endotelială joacă un rol predominant prin situația sa strategică de interfață între mediul sanguin și peretele vascular. Ea joacă rol de senzor pentru semnalele hemodinamice și umorale și rol de celulă efectoare prin răspunsurile biologice (substanțe vasoactive, reglatori ai creșterii și apoptozei, modulatori ai matricei extracelulare) care afectează funcția și structura vasculară. Există o corelație între factorii hemodinamici și cei vasoactivi produși local. Creșterea fluxului stimulează producerea NO și a prostaciclinei și scade producerea de endotelină, iar stresul tensil stimulează producerea endotelinei, EDCF și PDGF (platelet derived growth factor).

Moleculele vasoconstrictoare stimulează creșterea celulară, pe când cele vasodilatatoare o inhibă. Aceeași acțiune inhibitoare asupra creșterii celulare o au și peptidele natriuretice atriale (ANP) și peptidul natriuretic și heparin sulfatul produse de endoteliu.

În HTA genetică alterarea structurală arteriolară se datorează hiperplaziei celulare și remodelării, pe când în HTA renovasculară predomină hipertrofia CMN vasculare. HTA malignă se caracterizează prin necroza fibrinoidă a peretelui vascular. În multe cazuri se asociază HVS și scleroză glomerulară hipertensivă, ca expresie a remodelării vasculare în aceste organe.

HTA secundară este mai frecventă la sugari și copii mici decât HTA esențială. Poate fi tranzitorie sau cronică (vezi tabelele 9.XXII și 9.XXIII).

¹ ACE = enzime de conversie a angiotensinei.

Acești pacienți nu trebuie ignorați din cel puțin 2 motive:

- corectarea cauzei poate vindeca HTA;
- aceste forme secundare ale bolii pot realiza o „pătrundere” în etiologia HTA esențiale.

Etiologia variază cu vârsta:

- la nou-născut se asociază cel mai frecvent cu obstrucția arterei renale prin trombi postcateterizare înaltă a arterei ombilicale;

- între 1-10 ani domină cauzele renale, urmate de cele vasculare și endocrine;

- după 10 ani începe să apară și HTAE (adolescenții cu HTAE au presiuni diastolice > percentila 95 pentru vârstă). În 75-80% din cazuri HTA secundară este de cauză renală.

HTA de cauză renală: mecanismele patogenice comune nefropatiilor parenchimotoase bilaterale sunt:

- ischemia renală cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
- expansiunea volemică prin retenție de sare și apă;
- scăderea producției de bradikinină cu acțiune vasodilatatoare.

O parte din copii cu pielonefrite cronice nu dezvoltă HTA până ce nu devin azotemici, alții au HTA în cursul unui episod acut, infecția pur și simplu ar demasca o HTAE (A. Pruitt, 1998).

Reducerea ratei de filtrare glomerulară din nefrite are ca rezultat acumulare de sare și apă, în timp ce masele lezionale (chisturi, tumori, hematoame) pot deteriora perfuzia unei porțiuni a rinichiului (ischemie locală), stimulând astfel producția de renină de către aparatul juxtaglomerular.

Tumora Wilms și tumora cu celule juxtaglomerulare (hemangiopericitomul) secretă renină sau o substanță presoare fără control feed-back. Dintre colagenoze, poliarterita nodoasă (necroză fibrinoidă arterială) și sclerodermia (leziuni arteriale de tip proliferativ) evoluează cu HTA severă. În stadiul terminal al insuficienței renale cronice (indiferent de nefropatia generatoare), HTA este frecventă (prin expansiune volemică, activarea sistemului renină-angiotensină și hiperactivitate adrenergică). HTA prezintă la 1/2 din transplantate renale are mecanisme multiple: stenoza de arteră renală la locul anastomozelor, rejetul de transplant, doze mari de steroizi, exces de renină după nefropatia inițială.

În leziunile renovasculare și coarctația de aortă scăderea presiunii de perfuzie în arteriola renală a-

ferentă stimulează secreția de renină. Aceasta transformă angiotensinogenul în angiotensină I, care este rapid transformată în angiotensină II de către enzima de conversie (ACE), responsabilă și de degradarea metabolică a kininelor vasodilatatoare. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic și stimulează secreția de aldosteron, ambele ducând la creșterea presiunii sanguine.

Endocrinopatiile: în hipertiroidie, stimularea simpatică excesivă determină tahicardie cu HTA sistolică prin creșterea debitului cardiac, presiunea diastolică fiind, obișnuit, normală.

Hipercalcemia, secundară hiperparatiroidismului sau altor cauze, produce HTA prin creșterea contractilității mușchiului neted vascular și a miocardului, cât și prin injuria parenchimului renal produsă de nefrolitiază și nefrocalcinoză.

În tumorile corticosuprenale (adenom) și hiperplazia suprarenaliană bilaterală (hiperaldosteronism primar idiopatic), secreția crescută de aldosteron duce la retenție de Na⁺, HTA și pierdere de K⁺. În sindromul Cushing, cortizolul aflat în exces determină retenție hidrosalină (cu creșterea volemiei și a debitului cardiac), hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină (prin stimularea sintezei hepatice a angiotensinogenului) și creșterea reactivității SNS (scade sinteza de prostaglandine în peretele arterial).

În sindromul adrenogenital, produs de deficiența în 11- sau 17-hidroxilază, deoxicorticosteronul răspunde de retenția de Na și HTA rezultantă.

Tumorile secretante de catecolamine produc HTA datorită efectelor cardiace și vasculare ale epinefrinei și norepinefrinei. Copiii cu feocromocitom au mai frecvent HTA continuă decât intermitentă. Tumora, uni- sau bilaterală, poate fi în medulara suprarenală sau în alte celule cromafine. În alte tumori de creastă neurală (neuroblastom, ganglioneurinom) HTA este mai rară.

În sindromul Guillain-Barré, poliomieliță, arsuri, sindromul Stevens-Johnson, în creșterea intermitentă a presiunii sanguine pare să joace un rol excesul de catecolamine.

Agenții simpaticomimetici folosiți ca decongestionante nazale, anorexigene și stimulentele tulburărilor de atenție produc vasoconstricție periferică și grade diferite de stimulare cardiacă.

Contraceptivele orale sunt o cauză comună de HTA la adolescente (estrogenii stimulează sinteza

hepatică de angiotensinogen, activând sistemul renin-angiotensină-aldosteron și au un efect direct asupra retenției de apă și sare). Incidența poate fi scăzută prin folosirea preparatelor moderne cu conținut scăzut în estrogeni.

Nefrotoxicitatea *ciclosporinei* folosită ca imunosupresor plus adăugarea steroizilor explică HTA apărută după transplant cardiac, medular, renal, hepatic.

Acidul glycyrrhizic (arome, condimente) acționează pe tubul renal distal similar cu aldosteronul.

Nivelele subtoxice de *Pb* influențează tonusul vascular.

Inhalarea sau aplicarea pe mucoase a *cocainei* poate produce creșterea rapidă a TA, cu producerea de convulsii sau hemoragii intracraniene (crește eliberarea de norepinefrină).

La bolnavii cu *diabet zaharat (tip I)* HTA apare după dezvoltarea nefropatiei diabetice și a insuficienței renale (posibil la copii cu diabet de la vârste foarte mici, prost controlat).

Evaluarea bolnavului hipertensiv confirmat presupune:

- precizarea formei primare sau secundare a HTA;
- obiectivarea afectării organelor țintă (cord, creier, rinichi);
- evaluarea gradului de severitate.

Manifestări clinice: în afara cazurilor când este foarte mare sau crește rapid, HTA nu produce obişnuit simptome, descoperirea sa făcându-se în cadrul unui examen clinic de rutină (bilanț sau înainte de o activitate sportivă). Când simptomele aduc pacientul la medic, ele se împart în 3 categorii:

1. legate de creșterea presiunii arteriale înșăși.
 - cefalee occipitală, prezentă dimineața la trezire, dispare spontan după câteva ore;
 - amețeli, oboseală, palpitații;
 - instabilitate crescută la copilul mic.
2. legate de boala vasculară hipertensivă.
 - epistaxis, hematurie;
 - estomparea vederii;
 - slăbiciune, amețeli (secundare ischemiei tranzitorii cerebrale);
 - dispnee (insuficiența cardiacă).
3. legate de boala de bază în cazul HTA secundare:
 - creștere insuficientă (boli renale cronice);
 - poliurie, polidipsie, hipotonie musculară (hiperaldosteronism);
 - obezitate, labilitate emoțională (sindrom Cushing);

- cefalee, transpirații, tahicardie, palpitații (feocromocitom).

Istoricul cercetează o boală renală în trecut sau în prezent: boală febrilă intermitentă sugerând infecție a tractului urinar (ITU), feocromocitom (episoade de palpitații, transpirații excesive, cefalee), aldosteronism (slăbiciune, poliurie), ingestie de medicamente (corticosteroizi, contraceptive orale). Trebuie cercetat și un istoric familial de eclampsie, HTAE, boli coronariene sau cerebrovasculare la vârste relativ tinere, diabet zaharat.

Examenul fizic trebuie să nu omită palparea pulsului femural și a regiunilor lombare (rinichi mărit în boala polichistică, tumori) auscultația abdomenului (paramedian deasupra ombilicului sau în flancuri) și a regiunilor lombare pentru sufluri, sugerând stenoza arterelor renale. Obezitatea trunchiului, faciesul lunar, acneea, hirsutismul, vergeturile sugerează sindromul Cushing; erupțiile cutanate, edemele faciale și periferice, „acuzele“ articulare, febra, scăderea în greutate pledează pentru boli autoimune; petele „café-au-lait“ și nodulii adenofibromatoși pentru boala Recklinghausen; tumora abdominală pentru tumora Wilms, neuroblastom, feocromocitom, rinichi polichistic; puls femural absent și diferență între TA la membrele superioare și inferioare, în favoarea membrelor superioare pentru coarctarea de aortă.

Explorări paraclinice:

Examenul FO (fund de ochi) este obligatoriu, furnizând una din cele mai bune indicații asupra duratei HTA și prognosticului, deoarece retina este singurul țesut în care arterele și arteriolele pot fi examinate direct.

Modificările FO în HTA:

- Stadiul I: îngustarea arteriolelor retiniene, venele ușor lărgite, Salus-Gunn gradul I.
- Stadiul II: accentuarea reflexelor arteriale, semnul încrucișării arteriovenoase (Salus-Gunn gradul II-III), îngustarea generală sau circumscrișă a arteriolelor.
- Stadiul III: modificările de la stadiul II + exsudate și hemoragii.
- Stadiul IV: modificările de la stadiul III + edem papilar.

Investigarea de rutină a unui pacient cu HTA ar trebui să cuprindă:

- hemoleucogramă, electroliti serici (Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+});
- examen sumar de urină, urocultură;
- uree, creatinină, acid uric;
- glicemie;

- colesterol (eventual lipidogramă);
- radiografie toracică (cardiomegalie, incizuri costale în coarctarea de aortă);
- ECG (HVS, HAS);
- echocardiografie (HVS, aprecierea performanței diastolice și sistolice a VS).

S-a sugerat că atunci când istoricul este negativ, iar examenul clinic și testele de laborator preliminare sunt normale, nu mai sunt necesare alte investigații la copiii cu vârsta de 3-12 ani având o TAd < 90 mmHg sau de 13-18 ani cu o TAd < 100 mmHg (Forfar). American Task Force a sugerat investigarea și tratamentul adecvat pentru cei cu o TAd > percentila 95. În funcție de datele din istoric, examenul clinic și rezultatele primelor investigații, acestea se pot extinde.

Pacienții cu HTA severă, simptome sau retinopatie avansată necesită urgent investigații și tratament. În general, cu cât pacientul este mai mic și presiunea sanguină mai mare, cu atât este mai mare probabilitatea ca HTA să fie secundară, iar cauza subiacentă trebuie cercetată.

Pentru cercetarea unei cauze renale se vor recomanda și: clearance de creatinină, ecografie renală, cistourtrografie micțională, UIV (urografie i.v.), scintigrafie renală, biopsie renală, ARP (activitatea reninei plasmatice), arteriografie renală.

În HTA renovasculară:

- renograma sub captopril a înlocuit UIV;
- echo Doppler al arterelor renale;
- arteriografia selectivă renală (esențială pentru diagnostic);
- cercetarea reninei plasmatice în vena cavă inferioară și în ambele vene renale.

În coarctarea aortei: echo Doppler și aortografie.

Cauzele endocrine sunt rare la copil, diagnosticul lor necesitând teste specifice:

- În feocromocitom:
- măsurarea metaboliților urinari, preferabil metanefrinele față de acidul vanilmandelic (AVM);
- catecolaminele plasmatice (când AVM și metanefrinele sunt crescute);
- catecolaminele urinare;
- CT, RMN abdominal pentru localizarea tumorii;
- scanning cu ^{131}I metaiodobenzilguanidină (cu absorbție specifică la locurile activității simpatice).

În hiperaldosteronismul primar:

- hipokaliemia (<3,2 mEq/l);
- pierdere urinară de K^+ >30 mmol/zi;

- aldosteron plasmatic crescut;
- ARP scăzută;
- CT sau RMN de suprarenale pentru diferențierea adenomului de hiperplazie.

În sindromul Cushing:

- cortizolul urinar;
- testul de supresie la dexametazonă al cortizolului plasmatic;
- CT, RMN hipofizar, suprarenal (pentru localizarea tumorii).

În hipertiroidism: T_3 , T_4 , echo, scintigrafie tiroidiană.

În sindromul adrenogenital:

- deficit 11-hidroxilază:
 - cresc deoxicorticosteronul și 11-deoxicortizolul în ser;
 - scad cortizolul seric și cataboliții urinari;
- deficit 17-hidroxilază:
 - acumulare de corticosteron, deoxicorticosteron;
 - 17-cetosteroidi urinari absenți.

Bilanțul funcțional permite încadrarea stadială conform clasificării OMS:

Stadiul I: lipsa simptomelor și a unor modificări organice obiective.

Stadiul II:

- simptome: cefalee, amețeli, tulburări de vedere;
- hipertrofie ventriculară stângă (echo, ECG, radiografie);
- FO gradele I-II: îngustare generalizată sau focală a arterelor retiniene.

Stadiul III:

- simptome manifeste și semne de atingere viscerală, ca: insuficiență cardiacă stângă sau globală, accidente vasculare cerebrale, insuficiență renală;

FO gradul III.

HTA malignă (formă specială ce poate apărea în HTAE sau secundară):

- manifestările din stadiul III + edem papilar (TAd > 130 mmHg; FO gradul III-IV).

HTA accelerată se definește ca o creștere recentă semnificativă peste nivelul HTA anterioare, asociată cu evidența unei injurii vasculare la examenul FO, dar fără edem papilar.

Evoluție. Complicații. Prognostic: HTA netratată se asociază cu o scurtare de 10-20 ori a duratei de viață. Evoluția bolii hipertensive este grevată de următoarele riscuri:

- accelerarea și agravarea evoluției aterosclerozei;

- apariția de: HVS (cu disfuncție diastolică, apoi sistolică), cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, tulburări de ritm, moarte subită, disecție de aortă, accidente vasculare cerebrale, arteriopatii cronice obliterante;

- apariția unor efecte adverse metabolice datorate unor antihipertensive (scăderea toleranței la glucoză, creșterea colesterolului, hipopotasemie).

Pentru HTA depistată precoce și tratată corect, istoria naturală este semnificativ schimbată, în sensul reducerii morbidității și mortalității corelate cu boala propriu-zisă.

Istoria naturală a HTAE detectată pentru prima dată în cursul adolescenței este în curs de investigare și probabil mulți din pacienți vor avea HTA și la vârsta de adult.

Prognosticul HTA secundare este determinat de natura bolii primare și de responsivitatea sa la tratamentul specific. Supraviețuirea în boala renală cronică este adesea determinată de răspunsul pacientului la programul de dializă și transplant. La pacienții cu HTA hiperreninemică, o diferență mai mare de 1,5:1 între activitatea reninei în venele celor 2 rinichi sugerează că rinichiul producător al nivelului mai mare este responsabil de HTA. Corecția chirurgicală a leziunii de partea afectată poate produce ameliorarea sau dispariția HTA.

Prognosticul după repararea coarctăției de aortă este variabil, TA putându-se normaliza sau rămâne crescută postoperator. Evoluția pe termen lung a nou-născutului cu HTA ca o complicație a cateterizării arterei ombilicale este favorabilă. Puțini dintre aceștia necesită tratament mai mult de 12 luni.

Indiferent de cauză, funcția cardiacă și renală se deteriorează în cazul unei creșteri marcate a TA.

A trecut insuficient timp în studiile prospective ale copiilor hipertensivi pentru a se putea vedea dacă recunoașterea precoce a HTA ușoare sau moderată va reduce incidența aterosclerozei la vârsta adultă.

Prevenirea HTAE:

Prevenția primară (reducerea factorilor de risc) constă în:

- reducerea sării din alimentație (sub 5 g/zi);
- reducerea grăsimilor saturate din alimentație, corectarea hiperlipidemiei;
- reducerea excesului ponderal;

- adoptarea unui stil de viață sănătos, cu activitate fizică (jogging, înot) și perioade de relaxare;
- descurajarea fumatului, alcoolismului;
- evitarea stărilor conflictuale, a stresului;
- avertizarea fetelor asupra efectelor hipertensive ale contraceptivelor.

Prevenția secundară (a complicațiilor HTA) are în vedere:

- stabilirea unui program terapeutic adaptat în funcție de asocierea anumitor factori de risc, de afectarea organelor țintă, de efectele secundare ale hipotensoarelor;

- folosirea medicamentelor cu administrare unică, pentru a crește complianța pacientului la tratament.

Abordarea populațională a prevenirii HTAE implică programe educaționale de masă, ca cel inițiat la Sibiu de Dr. Nandris și creșterea activității fizice prin programe școlare.

Tratamentul HTA: inițial, terapia nefarmacologică ameliorează cel mai bine adolescenții cu HTAE la limită, având în vedere factorii citați ca importanți în prevenție. Reducerea greutateii poate scădea TAs cu 5-10 mmHg și TAd cu 5 mmHg, iar scăderea ingestiei de sare cu 5 mmHg. Exercițiile aerobice și-au dovedit și ele eficiența în reducerea TA. Fetele trebuie avertizate asupra efectelor hipertensive ale contraceptivelor orale.

Tratamentul medicamentos se va prescrie în cazul în care pacientul nu cooperează în abordarea nefarmacologică sau reducerea TA nu este adecvată. Un mare număr de medicamente este folosit în prezent (tabelul 9.XXIV), acest lucru reflectând dificultatea de a găsi un singur medicament care să scadă eficient TA fără a produce efecte secundare.

Ar trebui ales un program terapeutic care să corecteze specific tulburarea care produce creșterea TA, ca de exemplu: spironolactonă în hiperaldosteronismul primar; inhibitori ai ACE în HTAE cu renină crescută, în HTA secundară bolilor renovasculare sau parenchimotoase renale, în tromboza vaselor renale la nou-născut. Agenții α -blocanți sunt benefici la pacienții cu tumori de creastă neurală și nivel circulant crescut al catecolaminelor. La astfel de pacienți sunt necesare și β -blocante pentru controlul ratei cardiace sau se folosește blocadă dublă α , β cu labetalol. Blocada simpatică cu labetalol este eficientă și la pacienții care prezintă o stimulare marcată a sistemului cardiovascular prin doze mari de cocaină. Diureticele și β -blocantele pot conduce la

MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL HTA

Locul acțiunii	Medicamentul	Doza	Indicații	Contraindicații, precauții	Efecte secundare frecvente sau specifice
DIURETICE					
Tub renal	1. Tiazide (de exemplu: hidroclorotiazida)	1-2 mg/kg corp/zi	HTA medie; ca adjuvant în tratamentul HTA moderate și severe	Diabet zaharat (DZ), hiperuricemie, aldosteronism primar	Depleție de K, hiperuricemie, hiperglicemie, hipercolesterolemie, dermatită, purpură, depresie, hipercalcemie
	2. De ansă <i>Furosemid</i>	i.v.: 0,5-2 mg/kg/zi în 2 prize oral: 2 mg/kg la 4-6 h	HTA medie; ca adjuvant în HTA severă sau malignă, în special în insuficiența renală	Hiperuricemie, aldosteronism primar	Depleție de K, hiperuricemie, hiperglicemie, hipocalcemie, discrazie sanguină, rash, grețuri, vărsături, diaree, alcaloză
	3. Economisitoare de K <i>Spironolactonă</i> Triamteren Amilorid	2-3 mg/kg/zi, în 3 prize ad: oral: 50-100 mg de 1-2 ori/zi ad: oral: 5-10 mg/zi	HTA produsă de hipermineralocorticoidism; ca adjuvant în tratamentul cu tiazide	Insuficiență renală	Hiperkaliemie, diaree, ginecomastie, neregularități menstruale Hiperkaliemie, grețuri, vărsături, crampe la membrele inferioare, nefrolitiază
AGENȚII ANTIADRENERGICI					
Central (pe centrul vasomotor)- α_2 -receptori	Clonidina	(3-5 μ g/kg/doză, 3-4 prize)	HTA medie la moderată, boală renală cu HTA		Hipotensiune posturală, somnolență, gură uscată, rebound HTA după scăderi importante ale dozei, insomnie
	Guanabenz	ad.: oral: 4-16 mg, 2x/zi			
	Guanfacina α -Metildopa	ad.: oral: 1-2 mg zilnic 10 mg/kg/24 h și se crește	HTA malignă (i.v.)	Feocromocitom, boală hepatică (i.v.), în adm. IMAO	Hipotensiune posturală, sedare, oboseală, diaree, febră, ginecomastie, test Coombs + (ocasional asociat cu hemoliză), hepatită cronică, colită ulceroasă, sindrom lupus-like.
Ganglioni autonomi (blocante)	Trimetafan	ad: i.v.: 1-6 mg/min	HTA severă sau malignă	Boală coronariană severă, insuficiență cerebrovasculară, DZ (cu terapie hipoglicemiantă), glaucom, prostatism	Hipotensiune posturală, simptome vizuale, gură uscată, constipație, retenție acută de urină, impotență
Terminații nervoase	Alcaloizi de Rauwolfia: Rezerpina	ad: oral: 0,05-0,25 mg/zi	HTA medie-moderată la pacienții tineri	Feocromocitom, ulcer peptic, depresie	Depresie, coșmaruri nocturne congestie nazală, diaree
	Guanetidina Guanadrel	ad: oral: 10-150 mg/zi ad: oral: 5-50 mgx2/zi	HTA moderată-severă HTA moderată-severă	Feocromocitom, boală coronariană severă, insuficiență cerebrovasculară	Hipotensiune posturală, retenție de apă, astm, bradicardie, gură uscată, diaree
α_1 -receptori (blocante)	Fentolamina	i.v.: 0,1 mg/kg/doză, max 5 mg (1 h) oral: 1-5 mg/24 h în 2 prize	Feocromocitom suspectat sau dovedit	Boală coronariană severă	Tahicardie, slăbiciune, amețeli, flushing
	Fenoxibenzamina				Hipotensiune posturală, tahicardie, mioză, congestie nazală, uscăciunea gurii
	Prazosin	oral: 0,1-0,4 mg/kg pe zi în 3 prize, sau 1 mg inițial, crescut progresiv	HTA medie la moderată		Hipotensiune ortostatică la prima doză, sincopă brutală, cefalee, sedare, amețeli, tahicardie, retenție fluide, efect anticolinergic
	Terazosin Doxazosin	ad: oral: 1-20 mg/zi ad: oral: 1-8 mg/zi			

TABELUL 9.XXIV (continuare)

β-receptori (blocante)	Neselective: Propranolol	oral: 1-8 mg/kg/zi în 3 prize i.v.: 0,025-1 mg/kg/doză ad: oral: 20-120 mg/zi	HTA medie-moderată (în special în absența unei circulații hiperdinamice)	Insuficiență cardiacă congestivă, DZ (sub tratament hipoglicemiant), în cursul administrării IMAO, sick sinus, sindrom bloc cardiac gradul II-III	Amețeli, depresie, bradicardie, bronhospasm, grețuri, vărsături, diaree, constipație, insuficiență cardiacă, obo-seală, fenomen Raynaud, halucinații, hipertrigliceride-mie, hipercolesterolemie, psoriazis Bradycardie în repaus mai puțin ca alte β-blocante
	β₁-cardio-selective: Metoprolol Atenolol Carteolol Pindolol Acebutolol	ad: oral: 1-8 mg/kg/zi oral: 1-8 mg/kg/zi ad: oral: 2,5-10 mg/zi ad: oral: 5-30 mg × 2/zi ad: oral: 200-600 mg × 2/zi			
α + β receptori	Labetalol	p.i.v.: 2 mg/min i.v.: 0,2-3 mg/kg/h oral: 2-20 mg/kg în 2 prize			Similar cu ale β-blocantelor, cu mai multe efecte posturale

VASODILATATOARE

Mușchi neted vascular	Hidralazină	oral: 1-8 mg/kg i.v.: inițial 1-2 mg/kg în bolus, întreținere: 0,15-0,3 mg/kg	Ca adjuvant în tratamentul: HTA moderată la severă- p.o. HTA malignă-i.v./i.m.	Lupus eritematos, boală coronariană severă	Cefalee, tahicardie, anorexie, grețuri, vărsături, diaree, sin- drom lupus-like, rash, edeme
	Minoxidil	oral: 0,1-2 mg/kg/24 h, max. 50 mg/24h	HTA severă	Boală coronariană severă	Tahicardie, retenție fluide, asprirea trăsăturilor feței, efuziune pericardică
	Diazoxid	i.v.: 2-5 mg/kg bolus (>15') max. 100 mg	HTA severă/malignă	DZ, hiperurice- mie, insuficiență cardiacă conges- tivă	Hiperglicemie, hiperurice- mie, retenție de Na, hipoten- siune
	Nitroprusiat	p.i.v.: 0,5-8 μg/kg/min	HTA malignă		Teamă, slăbiciune, grețuri, vărsături, crampe musculare, toxicitate cianidică

INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Enzima de conversie	Captopril	oral: 0,3-3 mg/kg în 3 prize	HTA medie-severă, stenoză de arteră renală	Insuficiență renală (reducerea dozei), stenoză de arteră renală bilaterală, sarcină	Leucopenie, pancitopenie, hipotensiune, tuse, angioedem, rash urticarian, febră, lipsa gustului, IRA în stenoza bilaterală de arteră renală, hiperkaliemie Idem, dar mică evidență pt. leucopenie, creșterea frecvenței tusei și angioedem. Se pot administra o dată pe zi, dar efectele secundare se reduc dacă doza se dă 1/2 × 2 ori pe zi
	Benazepril	ad: oral: 10-40 mg/zi			
	Enalapril	oral: 0,15-0,6 mg/kg/zi			
	Enalaprilat	i.v.: 0,005-0,01 mg/kg/doză			
	Fosinopril Lisinopril Quinapril Ramipril	ad: oral: 10-40 mg/zi ad: oral: 5-40 mg/zi ad: oral: 10-80 mg/zi ad: oral: 2,5-20 mg/zi			

ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI

Blocant receptor AT₁ al Angio- tensinei II	Losartan	ad: oral: 25-50 mg, 1 sau 2 ×/zi	HTA medie-severă, stenoză de arteră renală bilaterală	Sarcină, stenoză bilaterală de arteră renală	Hipotensiune, IRA în stenoza de arteră renală bilate- rală, hiperkaliemie
--	----------	-------------------------------------	---	--	--

TABELUL 9.XXIV (continuare)

ANTAGONIȘTI AI CANALELOR DE CALCIU

Mușchi neted vascular canale tip L	Dihidropiridine: <i>Generația I:</i> Nifedipina	oral sau sublingual: 0,25-1 mg/kg, 3-4x/zi ad: oral: 30-90 mg/zi	HTA ușoară-medie, moderată	Insuficiență cardiacă, bloc gr. II, III	<i>Tahicardie, flushing, tulburări gastrointestinale, hiperkaliemie, edeme, cefalee, durată scurtă de acțiune</i>
	Nifedipina SR <i>Generația a II-a:</i> Amlodipina Felodipina SR Isradipina Nicardipina SR	ad: oral: 2,5-10 mg/zi ad: oral: 5-10 mg/zi ad: oral: 2,5-10 mg/zi ad: oral: 20-40 mg x 3/zi			
	<i>Generația a III-a:</i> în studiu				
	Benzothiazepine: Diltiazem Diltiazem SR	ad: oral: 30-90 mg 4x/zi CD form: 180-300 mg/zi	HTA ușoară-medie, moderată	Insuficiență cardiacă, bloc gr. II, III	La fel ca nifedipina (excepând tahicardia, edemele), bloc cardiac, constipație, disfuncție hepatică
	Fenilalchilamine: Verapamil Verapamil SR	ad: oral: 30-120 mg 4x/zi ad: oral: 120-480 mg/zi	HTA ușoară, medie, moderată	Insuficiență cardiacă, bloc gr. II, III	Experiență limitată la copil
	canale tip T Mibefradil	ad: 50-100 mg/zi	HTA ușoară-moderată		Toleranță bună

PERSPECTIVE

- Analogi de peptid natriuretic atrial
- Inhibitori ai neutral endopeptidazei (previn degradarea peptidului natriuretic atrial)
- Inhibitori ai receptorilor endotelinei 1: ET A-ET AB
Bosentan ad: 500-2000 mg/zi

ES/SR = preparate cu acțiune prelungită; ad = doza la adult și adolescent.

creșterea lipidelor serice, iar β -blocantele pot produce bronhospasm și tulburări de somn.

Stadiul I în terapia inițială ar trebui folosit un singur medicament (diuretic, inhibitor ACE, β -blocant sau antagonist de Ca), într-o doză mică, crescută apoi treptat, până la nivele terapeutice. Dacă după 2 săptămâni de doză maximă efectul nu este satisfăcător se trece la:

Stadiul II de asociere a 2 medicamente, ca de exemplu: β -blocant + inhibitor ACE; β -blocant + antagonist de Ca; diuretic + β -blocant.

Stadiul III: pacienții cu HTA veche, prost controlată, necesită combinații de 3 antihipertensive cu diferite locuri și mecanisme de acțiune. În prezent nu se mai recomandă administrarea nifedipinei cu acțiune scurtă în tratamentul HTAE. Se pot folosi antagoniști de Ca generația I, preparate cu acțiune prelungită (ER/SR), ca și dihidropiridine de generația a II-a. Mibefradilul este primul medicament care blochează specific canalele de Ca tip T. Deși

inhibitorii neutral endopeptidazei nu și-au dovedit până acum o valoare sigură, par promițători.

Compliance pacientului este o problemă, deoarece efectele secundare sunt frecvente, iar beneficiile imediate ale tratamentului nu sunt foarte clare pentru pacient. Individual, pacienții pot răspunde diferit la anumite medicamente sau la combinații; din acest motiv, este necesară o atitudine flexibilă, mai ales că tratamentul durează foarte mulți ani sau toată viața.

Angioplastia percutanată cu balon a leziunilor ce produc stenoze ale arterelor renale poate vindeca 50% din pacienții cu displazie fibromusculară. Angioplastia nu are succes în stenozele datorate plăcilor aterosclerotice.

Rezecția chirurgicală a tumorii duce la normalizarea presiunii arteriale în feocromocitom, adenom adrenocortical, sindrom Cushing.

În criza hipertensivă este obligatorie internarea pacientului.

Encefalopatia hipertensivă se însoțește de cefalee, tulburări de vedere (amauroză), vărsături, con-

vulsii. Concomitent cu instituirea tratamentului se va efectua o evaluare etiologică rapidă. Se consideră urgență când $TAd \geq 120$ mmHg. În scăderea TA a pacientului sunt importante:

- selectarea unui medicament cu debut rapid și predictibil al activității;

- monitorizarea atentă a TA în momentul scăderii. Se vor alege medicamente cu efecte minime asupra SNC pentru a evita confuzia între simptomele bolii și efectele adverse ale medicamentului;

- se preferă administrarea i.v. (permite titrarea concentrației medicamentului în cazul prăbușirii TA). Deoarece scăderea prea rapidă a TA poate interfera cu perfuzia adecvată a organelor, este preferabilă scăderea în trepte (1/3 din totalul reducerii planificate în primele 6 ore, restul rămânând în următoarele 48-72 ore). Drogurile preferate acum sunt labetalolul i.v., nitroprusiatul i.v. sau nifedipina sublingual (la nevoie și absorbția gastrointestinală poate fi suficientă). Cu o singură doză de labetalol în PEV continuu se obține reducerea TA.

Hidralazina și diazoxidul i.v. (intermitent) pot rezolva episodul acut, dar nu asigură reducerea gradată a TA. S-ar mai putea folosi rezerpina, alfa-metildopa (Aldomet). Cei mai mulți pacienți cu crize hipertensive au boli renale acute sau cronice; managementul presiunii sanguine necesită de asemenea atenție asupra balanței fluidelor și necesită diuretice (furosemidul este eficient, chiar dacă filtrarea glomerulară este afectată).

În cazul convulsiilor se administrează diazepam i.v. lent 0,2-0,3 mg/kg.

Bibliografie selectivă

- CHATELAIN R.E., GHAI R.D. și colab.: Antihypertensive and natriuretic effects of CGS 30440, a dual inhibitor of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase. *J. Pharmacol. Experiment. Therap.* 1998; 284(3):974-982.
- CHIPAIL ASIA, SCHNEER J., MORARU D., STĂNEA R., MĂTĂSARU S., DIMITRIU A.G., GAVAZĂ G., NAGHI A., BRUMARIU O.: Tensiunea arterială la un grup de elevi din Iași. *Pediatria* 1977; 3:259-262.
- CIOFU E., CIOFU C.: Esențialul în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, București, 1998, p. 275-277.
- DESSI F.P., SARZANI R., TAMBURRINI P., MORACA A.: Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptid receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J. Hypertension* 1997; 15(12 part 2):1695-1699.
- FELEA D.: Studiul prospectiv al hipertensiunii arteriale la copil. Teză de doctorat, 1996.
- FELEA D., MĂTĂSARU S., DIMITRIU A.G.: Hipertensiunea de „halate albe” la copil și adolescent. *Rev. Med. Chir., Iași* 1998; 102(3-4):103-108.
- FELEA D., MĂTĂSARU S., DIMITRIU A.G., COZMESCU A., VARVARA R.: Hypertension risk factors in children and adolescents. The VI-th Balkan Pediatric Cardiology and Cardiology Surgery Congress, Antalya, 1998. *Turk. J. Pediatrics*, vol. 40, 60.
- GHERASIM L., DOROBANȚU M.: Actualități în cardiologie. În: Actualități în hipertensiunea arterială. Edit. Medicală Amaltea, 1998, p. 416-465.
- GHERASIM L.: Remodelarea vasculară în hipertensiunea arterială. În: Actualități în cardiologie. Edit. Medicală Amaltea, 1998, p. 331-415.
- GHERASIM L., DOROBANȚU M.: În Gherasim L. (sub red.): Hipertensiunea arterială în medicina internă. Vol. II. Edit. Medicală, 1996, p. 770-894.
- GIFFORD R.W.Jr.: Antihypertensive Therapy-Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Agonists and Calcium Antagonists. *Med. Clin. North Am.* 1997; 81:1319-1333.
- GILLMAN M.W., ELLISON R.C.: Childhood Prevention of Essential Hypertension. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1993, p. 40-179.
- GORDON, WILLIAMS: Hypertensive vascular disease. În: Harrison's: Principles of Internal Medicine, ed. a 14-a, p. 1380-1406.
- HAMET P., RICHARD L., THAN-VINTH DAM și colab.: Apoptosis in Target Organs of Hypertension. 1995; 2614: 642-648.
- HORNIG B., KOHLER C., DREXLER H.: Role of Bradikinin in Mediating Vascular Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Human Circulation. 1997; 95:1115-1118.
- KUMAR P., CLARK M.: Clinical Medicine, ed. a 4-a. 1998, p. 618-625.
- LAURENT și colab.: Physiopatologie du remodelage artériel dans l'hypertension artérielle. *Méd./Sci.* 1997; 13(6-7):809-818.
- LI-JIN S., TURGEON A., SCHIFFRIN-EMESTO L.: Effect of chronic treatment with two different ETA selective endothelin receptor antagonists on blood pressure and small artery structure of deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertensive rats. *Am. J. Hypertension* 1998, 11(5):554-562.
- MAIORESCU M.: Tratat de Pediatrie. Vol. V. Edit. Medicală, București, 1986, p. 1026-1049.
- McJUNES G.T.: Angiotensin II antagonists. *Br. J. Cardiol.* 1997; 4:273-282.
- MASSIE B.M.: Mibefradil: a selective T-Type calcium antagonist. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80(9A):231-321.
- MĂTĂSARU S., FELEA D., VARVARA R., COZMESCU A.: Aspects of Hypertension in Children with Coarctation of the Aorta. Al IV-lea Meeting balcanic de cardiologie și chirurgie cardiovasculară pediatrică, București, 1996, p. 46.

MĂTĂSARU S., FELEA D.: Evoluția tensiunii arteriale la copilul cu coarctare de aortă operat și neoperat. Zilele Pediatriei Iașene, 1998.

PRUITT W. ALBERT: In Nelson W.E. (ed.): Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders, 1996, p. 1368-1374.

RON J. VANDEN BELT, JAMES A. RONAN Jr: Cardiology, ed. a 2-a. 1987, p. 280-289.

ROCCHINI A.P.: Cardiovascular Causes of Systemic Hypertension. *Pediatr. Clin. North Am.* 1993; 40(1):141-149.

SINAIKO AR.: Pharmacologic Management of Childhood Hypertension. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1993; 40-195.

DE SWIET M., DILLON M.J.: Hypertension in Children. *Br. Med. J.* 1989; 299:469-470.

DE SWIET M., DILLON M., LITTLER W. și colab.: Measurement of Blood Pressure in Children. Recommendation of a Working Party of the British Hypertension Society. *Br. Med. J.* 1989; 299:497.

STOENESCU M.: Ghid de date pediatrie. Edit. Medicală, București, 1985, p. 146-149.

WEBB D.J., STRACHAN F.E.: Clinical Experience with Endothelin Antagonists. *Am. J. Hypertension* 1998; 11(4 part 3): 715-795.

***: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, ed a 5-a. 1998; p. 636-638.

***: Task Force on Blood Pressure Control in Children. Report of the second task force on blood pressure in children. *Pediatrics*, 1987; 79:1.

***: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Int. Med.* 1997; 157: 2413-2446.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Eugen' Pascal Ciofu

Insuficiența cardiacă (IC) definită în termeni funcționali se caracterizează prin scăderea debitului sistolic al ventriculului stâng, obiectivată prin scăderea fracției de ejeție. Această definiție caracterizează insuficiența cardiacă cronică, iar edemul pulmonar acut și șocul cardiogen le sunt rezervate termenul de insuficiență cardiacă acută.

Referitor la mecanismul insuficienței cardiace, în ultimii 50 ani s-au succedat diferite concepte, care s-au reflectat în schemele terapeutice recomandate. Astfel, în perioada 1940-1960 IC a fost văzută ca o tulburare cardiacă însoțită de retenție hidrosalină. În deceniul următor, IC a fost interpretată ca o tulburare hemodinamică, pentru ca după 1990 să fie identificată ca o modificare neurohormonală. Noul

concept este reflectat de schimbarea viziunii terapeutice, reprezentată de creșterea neașteptată a utilizării inhibitorilor enzimei de conversie (ACE) ca medicament de primă alegere în tratamentul IC.

Etiologie: prima cauză de IC la nou-născut și sugar este reprezentată de bolile congenitale de cord care realizează tulburări hemodinamice. Următoarele entități sunt mai frecvent întâlnite: sindromul de cord stâng hipoplasic, coarctarea de aortă, stenoză aortică valvulară și supravalvulară, defectul septal ventricular, întoarcerea venoasă pulmonară anormală, transpoziția de vase mari, trunchiul arterial comun. Anomalia de origine a arterelor coronare produce IC prin inducerea ischemiei miocardice. Dintre cauzele mai rare se pot cita boli primitive miocardice (miocardite, cardiomiopatii metabolice) sau low out-pul syndrome, care poate apărea imediat post-operator, după operație pe cord deschis, cu circulație extracorporală, sau ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). Nou-născutul poate prezenta IC prin tahicardii supraventriculare cu debut intrauterin sau bloc total AV cu pulsul < 50/minut. Fistula arteriovenoasă intracraniană este o cauză rară și relativ dificil de diagnosticat la nou-născut. Fibroelastoza endocardică, considerată azi o varietate de cardiomiopatie restrictivă (CMR), și-a scăzut mult incidența în statisticile internaționale și naționale, dar rămâne o cauză posibilă de IC la sugar.

După perioada de sugar, dacă numărul bolilor congenitale de cord ar beneficia de tratament chirurgical într-un procent mai ridicat, numărul cazurilor de IC din prima copilărie s-ar reduce dramatic. Se mențin în actualitate malformațiile congenitale de cord care nu au putut fi operate și au supraviețuit perioadei de sugar și cardiomiopatiile (Reumatismul articular acut, a cărui incidență este într-o mare scădere, rămâne o cauză posibilă de decompensare cardiacă. Bolile inflamatorii miocardice și pericardice de etiologie virală par a-i lua locul. O cauză specială care nu trebuie uitată este infecția HIV în stadiul SIDA. Insuficiența cardiacă hipodistolică din pericarditele constrictive tuberculoase nu trebuie considerate etiologii istorice, având în vedere recrudescența bolii.

Endocardita bacteriană nu pare a-și fi scăzut incidența, în ciuda numărului tot mai mare de bolnavi cu cord congenital operat. Se adaugă acestui lot cazurile de endocardite nozocomiale. Oricum, o IC care nu răspunde în mod expectat la tratament tre-

IEC
Taly
CoA
DSU
TVM
TTC

buie evaluată și pentru o posibilă endocardită, dacă se conjugă factorii favorizanți și determinanți.

În sfârșit, cardiomiopatiile, deși rare, pot debuta la vârsta pediatrică. Confuzia între cardiomiopatia dilatativă și miocardita interstițială, în absența unei biopsii endomiocardice este frecventă. Dintre cauzele secundare de IC (bolile pulmonare, care realizează hipoxie, hipercapnie și acidoză, pot realiza hipertensiune arterială pulmonară și decompensare cardiacă la sugar. Asocierea implicării suferinței elementului contractat va fi avută în vedere. Fibroza chistică (F/C) este probabil unica etiologie a cordului pulmonar cronic la vârsta pediatrică în condițiile unei hipoxii cronice, de lungă durată. Nu se va pierde din atenție posibilitatea unei suferințe miocardice și vasculare descrise separat în F/C. Orice creștere brutală a tensiunii arteriale sistemice (glomerulonefrită poststreptococică, feocromocitom) poate conduce la decompensare cardiacă tranzitorie cu tablou clinic de insuficiență ventriculară stângă. Anemiei severe și hemosideroza caracteristică sindromelor talasemice homozigote pot conduce la decompensare cardiacă. Boala Kawasaki prin leziuni miocardice și coronariene spre care poate evolua, constituie o varietate rară, dar specifică copilăriei de IC. Toate cauzele de CMP (cardiomiopatie dilatativă) secundară constituie posibile etiologii de IC.

Tumori cardiace primitive, printre care rabdomiomele din scleroza tuberoasă, pot fi întâlnite > 50% din cazurile diagnosticate în copilărie; prin interferarea hemodinamică sau a elementului contractil, pot genera IC, deși ele pot fi o descoperire echocardiografică, inițial asimptomatică. Chimioterapia agresivă a bolilor oncologice pediatrie a adus în prim plan decompensarea cardiacă ca efect toxic al terapiei cu doxorubicină. Simpla trecere în revistă a etiologiilor posibile ale IC la vârsta pediatrică relevă diferențe remarcabile față de cauzele acestui sindrom la vârsta adultă.

Patogenie: IC este probabil cel mai complex sindrom cardiovascular ale cărui verigi patogenice nu sunt nici până acum pe deplin înțelese.

Inițial este vorba de o disfuncție cardiacă, cu scăderea debitului ventricular stâng. Toată mulțimea de semne și simptome ale IC reflectă în fond răspunsul organismului la scăderea funcției cardiace. Punctul nodal este reprezentat în concepția fiziopatologică actuală de activitatea neurohormonală care induce vasoconstricție periferică, retenție hidrosalină

și modificări structurale și funcționale ale organelor și sistemelor (rinichi, plămâni, mase musculare). Activarea neurohormonală se soldează cu efecte cardiace și vasculare. În accepția acestei teorii, recunoscută de comunitatea internațională a medicilor cardiologi, IC se dezvoltă și progresează datorită activității mai multor sisteme endocrine. Activarea sistemului renină-angiotensină induce vasoconstricție sistemică și favorizează retenția de apă și sodiu. Independent de această acțiune, sistemul renină-angiotensină are efecte delatorii asupra funcționalității cardiace (nivele ridicate de norepinefrină și angiotensină scad contractilitatea fibrelor miocardice). IC trebuie înțeleasă ca rezultatul interacțiunii dintre scăderea performanței elementului contractil, creșterea volumului circulant, vasoconstricție periferică și activare neurohormonală. Se poate vorbi de un mecanism autocrin și paracrin în care peptidele circulante mediază evenimentele locale pentru declanșarea reacțiilor adaptative și, în final, depresiunea funcției cardiomiocitelor, trecerea de la disfuncție ventriculară compensată la IC decompensată.

Se știe că reducerea semnificativă a debitului cardiac și creșterea presiunii diastolice de umplere a ventriculului stâng activează mecanisme compensatorii periferice, mediate neurogenic și endocrin.

Sistemul renină-angiotensină angiotensina II este cel mai puternic peptid vasoconstrictor cunoscut, care se formează sub acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei, ACE (angiotensin converting enzyme). ACE este larg distribuită în organe și țesuturi, microcirculație, endoteliu muscular. Angiotensina II este responsabilă de hipertrofia cardiacă compensatorie, iar experimental s-a dovedit că stimulează expresia protooncogenelor fetale, fiind un factor de creștere al fibrelor miocardice. Nivelul seric al ACE crește de 5-6 ori în IC și există o corelație directă între acest nivel și dilatarea cavităților ventriculare.

Peptidul natriuretic atrial (PNA) este un hormon peptidic de origine cardiacă care se eliberează ca răspuns la distensia atrială și are rolul de a menține homeostazia sodiului (prin natriureză). Are acțiune vasodilatatoare și prin aceasta contracarează efectul vasoconstrictor al angiotensinei. În IC cresc de câteva ori sinteza și eliberarea peptidului natriuretic, astfel că este cotelat ca un marker important de IC. În ciuda nivelului seric ridicat al PNA, se remarcă o lipsă de răspuns a rinichiului la acțiunea natri-

uretică a acestuia și o retenție paradoxală de apă și sare. Răspunsul renal neobișnuit este consecința scăderii perfuziei renale și activării sistemului renin-angiotensină. PNA are acțiune inotrop negativă și este un factor inhibitor al creșterii miocardice.

Citokinele inflamatorii sunt și ele implicate în tranziția de la disfuncție ventriculară la IC declarată. S-a demonstrat nivelul seric ridicat al factorului de necroză tumorală (TNF) asociat IC.

Printre multiplele acțiuni ale acestor citokine se recunoaște și acela de efect inotrop negativ, asociat cu creșterea permeabilității capilare, efect demonstrat pe modele experimentale și în șocul endotoxemic. Hiperuricemia asociată IC este considerată și ea un marker al inflamației cronice alături de celelalte citokine circulante, receptori solubili și molecule de adeziune. Nivelul seric al acidului uric este în strânsă relație cu markerii circulanți ai inflamației, crescând în IC. Acidul uric crește în relație cu activitatea xantin oxidazei.

În concluzie, trecerea de la disfuncție cardiacă sistolică asimptomatică la IC declarată se face prin intervenția în trepte a mai multor mecanisme compensatorii. Deși hormonii vasodilatatori sunt stimulați la începutul deteriorării funcției miocardice, balanța înclină în final spre predominanța hormonilor vasoconstrictori, activarea vasoconstricției arteriale, creșterea postsarcinii prin retenția apei și sării, creșterea volumului circulant. Această reacție poate îmbunătăți temporar debitul cardiac, dar, printr-un cerc vicios care se naște, se accentuează disfuncția miocardică progresivă și acumularea de lichide. Incapacitatea bolnavului cu IC de a elimina excesul de apă și sare se datorește și unui control inadecvat al baroreflexului (inhibiția eliberării hormonului antidiuretic - HAD), asociat cu creșterea Na, K-ATP-azei în baroreceptori (efect parțial contracarat de glicozizi cardiaci).

Au fost punctate doar elementele cele mai „fierbinți” ale unui cerc vicios care explică totuși parțial mecanismul IC cronice.

Clinică: grupul de lucru „Insuficiența cardiacă” al Societății Europene de Cardiologie a elaborat în anul 1995 un ghid de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace cronice, care constituie bibliografia principală a acestui capitol. Se face distincție între disfuncția cardiacă asimptomatică și IC, responsabilă sau neresponsivă la tratament. În sfârșit, în unele cazuri IC poate fi demonstrată doar prin proba la efort.

Dispneea de efort și repaus sau oboseala la efort sunt simptome caracteristice IC. Sugarul exprimă aceste simptome prin tahipnee accentuată în timpul tipătului (când se poate adăuga cianoza perioronazală sau cianoza extremităților), dificultate de alimentație. Edemele periferice și hepatomegalia sunt tipice pentru creșterea presiunii venoase și congestia venoasă sistemică. Deși fac parte din tabloul clinic clasic al IC, la sugar edemele periferice sunt improbabile și sunt înlocuite de o creștere nejustificată în greutate la un copil care mănâncă puțin deoarece obosește la supt. Tahicardia este un semn nespecific de IC, ca și ralurile crepitante la auscultație. Decompensarea cardiacă acută la sugar precipitată de o boală pulmonară se confundă cu semnele pulmonare ale insuficienței cardiace (tahipnee, wheezing, tuse, raluri crepitante la baze). Cardiomegalia face parte din tabloul clasic al IC, dar clinica nu mai este chemată să o aprecieze, existând metode cu mai mare acuratețe pentru aprecierea ei.

Cuantificarea severității IC se practică în clinica adultului după criteriile asociației de cardiologie din New York (NYHA - New York Heart Association Classification of Heart Failure). Nu există o clasificare de gravitate a IC la sugar și copilul mic, în schimb criteriile NYHA se pot aplica cu succes la copilul mare și adolescent. Este de subliniat că nu există corelație între simptome și severitatea disfuncției cardiace la copilul mare și adolescent sau între simptome și prognostic la sugar.

Diagnosticul neinvaziv al IC: ECG se efectuează de obicei tuturor bolnavilor cu IC, dar este un examen crucial în tulburările de ritm sau situațiile clinice asociate cu semne de ischemie coronariană, demonstrate de prezența undei Q (boală Kawasaki, anomalie de origine a arterelor coronare). Radiografia pulmonară se utilizează încă în evaluarea IC, deși este demonstrat că nu există corelație directă între dimensiunile echocardiografice și radiologice ale cordului. Examenul are rolul de a identifica afectarea pulmonară eventual asociată.

Echocardiografia 2D și Doppler este examenul crucial pentru diagnosticul IC. Se identifică defectele anatomice, malpozițiile vasculare, anomaliile de origine ale arterelor coronare, diferențierea dilatației cavităților ventriculare de epanșamentul pericardic sau hipertrofia ventriculară. Detaliile funcționale, între care fracția de ejeție, care este definitorie pentru diagnostic, se obțin prin același examen. Iden-

tificarea originii coronarelor și a eventualelor anevrisme de coronare este obligatorie dacă se suspectează boala Kawasaki.

Metodele imagistice moderne, între care rezoonanța magnetică nucleară (MRI), aduc importante detalii în unele situații în care ecografia nu poate face precizările necesare. Acestea ar fi unele tumori de cord, coarctarea și stenoza aortică supralvalvulară, anomaliile arterelor pulmonare, inclusiv boala vasculară pulmonară obstructivă, întoarcerea venoasă pulmonară anormală, anomaliile arcului aortic, hipoplazia sau anevrismul aortei abdominale (sindrom Marfan). CT spirală cu substanță de contrast poate fi utilă în anumite situații particulare.

Testul de efort (TE) este larg utilizat în clinica adultului pentru a identifica cazurile subclinice de IC. Recent (1997) au fost date publicității indicațiile TE în pediatrie. Se subliniază prețul de cost scăzut și relativa facilitate în efectuare, dar obligativitatea unei experiențe în domeniu este presupusă.

TE în pediatrie are 3 categorii de indicații grupate în 3 clase, în funcție de oportunitatea efectuării lui.

Clasa I (există consens asupra necesității TE):

1. Evaluarea capacității de efort a copiilor și adolescenților cu boli congenitale de cord operate, cu boli valvulare și miocardice dobândite.
2. Evaluarea cazurilor (rare) de dureri precordiale cu caracter anginos.
3. Evaluarea unor simptome apărute în timpul efortului fizic la atleții tineri.

Clasa a II-a (există divergență de opinie asupra oportunității efectuării TE):

1. Evaluarea răspunsului terapeutic la tratament medico-chirurgical sau ablativ prin radiofrecvență la copii cu tahiaritmii, care au fost supuși unui TE înainte de intervenție.
2. Evaluarea toleranței la efort a stenozei aortice valvulare sau a altor leziuni valvulare congenitale sau dobândite.
3. Evaluarea aritmiilor induse de efort.

Clasa II b:

1. Evaluarea copiilor și adolescenților cu istoric familial de moarte subită în cursul unui efort.
2. Posibile anomalii coronariene după boala Kawasaki.
3. Evaluarea răspunsului ventricular sau dezvoltarea unor aritmii ventriculare la copiii cu bloc complet AV.

4. Răspunsul la efort în sindromul QT prelungit.

5. Evaluarea TA la efort după operație pentru coarctare de aortă.

Clasa a III-a (părerea generală este că TE nu are indicație):

1. Screening-ul tinerilor atleți.
2. Dureri precordiale neanginoase.
3. Contracții premature, atriale sau ventriculare, la copii aparent sănătoși.

Rezultatele TE vor fi interpretate în funcție de vârstă. Uneori TE trebuie abandonat din cauza lipsei de cooperare. Între contraindicații se citează cardiomiopatia hipertrofică, stenozele coronariene cunoscute, hipertensiunea arterială severă, tahiaritmiile sau bradiaritmii severe, blocul AV de gradul III.

Alte investigații: Hemograma evidențiază policitemia în bolile congenitale cianogene sau anemie gravă (talasemie) cu rol în precipitarea IC. Retenția azotată sugerează existența unei afectări renale pre-existente sau secundare IC. Transaminazele pot avea valori ridicate în congestia hepatică din IC. Hipertiroidia este invocată mai rar ca la adult drept cauză de disfuncție ventriculară. Tulburările electrolitice nu sunt caracteristice IC per se, dar pot deveni după tratament diuretic (hipokaliemie). Funcția pulmonară este alterată în IC, iar semnele de cord pulmonar cronic pot fi demonstrate în boli pulmonare cu sindrom obstructiv cronic și hipoxie prelungită, situație care este reprodusă în pediatrie doar de fibroza chistică. Determinările virusologice, inclusiv serologice HIV nu vor fi pierdute din vedere în insuficiența cardiacă aparent primitivă; gama investigațiilor paraclinice se poate lărgi apreciabil în funcție de etiologia suspectată.

Diagnosticul invaziv al IC este reprezentat în pediatrie de cateterism cardiac și angiocardiografie necesare investigării hemodinamicii preoperatorii a bolilor congenitale de cord complexe. Biopsia endomiocardică este obligatorie pentru diagnosticul corect al miocarditelor interstițiale, care vor fi deosebite de cardiomiopatiile dilatative, tezurismoze (glicogenoză). Angiocardiografia are indicație în evaluarea sechelelor bolii Kawasaki.

Diagnosticul de insuficiență cardiacă trebuie să satisfacă un număr de criterii clinice la care se adaugă obligatoriu criterii obiective, măsurabile, care să ateste disfuncția miocardică (criterii echocardiografice). Nu există un singur test paraclinic patognomonic modificat în IC. Este necesar să fie iden-

tificată cauza decompensării cardiace. Medicul mai este obligat să aprecieze gravitatea IC, să estimeze prognosticul, să anticipeze posibilele complicații și să aleagă soluțiile terapeutice optime. Trebuie alcătuit de asemenea un program de monitorizare a bolnavului pentru a surprinde și trata adecvat eventuala progresie a IC. Prevenirea mortalității și preservarea calității vieții, paralel cu prelungirea duratei de viață fac parte din programul de evaluare a copilului cu IC.

Tratamentul IC: în momentul în care disfuncția ventriculară stângă este dovedită, se au în vedere două obiective terapeutice, și anume tratamentul de compensării cardiace propriu-zise și tratamentul afecțiunii care a precipitat IC (tratamentul etiologic).

Regimul dietetic fără sare, are indicație doar în formele grave de IC cu toate că este o recomandare terapeutică tradițională. Aportul de lichide va fi corelat cu diureza, ținând cont și de pierderile insensibile prin transpirație.

Repausul absolut la pat este indicat doar în formele grave ale copilului mare. Imediat ce poate face mișcare copilul va fi încurajat să se joace (liniștit), să se miște.

Tratamentul farmacologic, conform cu teoria patogenetică actuală cuprinde trei grupe de medicamente, și anume inhibitori ai enzimei de conversie (ACE-inhibitori), agenți inotrop pozitivi și diuretice.

Dacă în medicina adultului tratamentul cu ACE-inhibitori este general acceptat și aplicat ca medicație de primă intenție în IC, această măsură nu este la fel de admisă în pediatrie; în țara noastră experiența este încă limitată.

Inhibitorii enzimei de conversie (ACE-inhibitori) sunt medicamente de șoc în disfuncția ventriculară stângă de la formele clinice asimptomatice la formele clinice manifeste în orice stadiu al bolii (FE < 35%). Terapia nu se mai adresează în primul rând creșterii contractilității miocardului, ci modularii răspunsului neurohormonal. Principalul efect al ACE-inhibitorilor este cel de îmbunătățire a FE și a toleranței la efort, reducând mortalitatea și crescând durata de supraviețuire (trialuri internaționale în special la adult). Între alte acțiuni se mai notează prevenirea dilatației cardiace și a hipertrofiei peretilor ventriculari. Se poate vorbi de un efect hemodinamic și un efect benefic asupra miocardului însuși (tabelele 9.XXV și 9.XXVI).

TABELUL 9.XXV

EFFECTUL INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE ÎN DISFUNCȚIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ (după Mc Kelvil)

Fiziopatologic	Clinic
1. Scad presarcina și post-sarcina	1. Îmbunătățesc debitul cardiac, reduce simptomele
2. Reduc dilatarea și masa ventriculară stângă	2. Previn IC
3. Reduc nivelul de angiotensină II, hormon natriuretic atrial și aldosteron	3. Previn spitalizările repetate
4. Efect antiproliferativ pe vase	4. Reduc mortalitatea

TABELUL 9.XXVI

EFFECTELE ACE-INHIBITORILOR

Acțiune	Efecte hemodinamice	Rezultate
Acțiune vaso-dilatatoare	Scad rezistența musculară sistemică (41%). Scade TA	Cresc debitul cardiac (28%) Nu influențează alura ventriculară
Scad secreția de aldosteron	Crește capacitatea venoasă (40%)	Scad presiunea de umplere ventriculară Previn hipokaliemia indusă de diuretice
Cresc fluxul sanguin renal	Scad presiunea medie în artera pulmonară (23%)	

Pediatria se aliniază tot mai mult acestei atitudini terapeutice. Între indicațiile pediatrie recunoscute ale ACE-inhibitorilor cităm (șunturile largi stânga-dreapta, cu rezistență vasculară sistemică crescută, care scade sub acțiunea acestei medicații, având ca efect scăderea magnitudinii șuntului. Cardiomiopatia dilatativă beneficiază de efectele ACE-inhibitorilor prelungind supraviețuirea copiilor și îmbunătățind disfuncția ventriculară stângă. Altă indicație recunoscută este hipertensiunea arterială după tratamentul chirurgical al coarctăției de aortă, low out-put syndromes după intervenții chirurgicale cu CEC în pediatrie.

Dozele de captopril vor fi individualizate în funcție de toleranța pacienților și severitatea simptomelor. Sub vârsta de 6 luni doza convențională este de 0,3-1 mg/kg/zi, în 2-3 doze. Această doză poate ajunge la 1-6 mg/kg/zi peste vârsta de 6 luni, în 2-3 doze. Pentru adolescenți se recomandă doze

6-12 mg/kg/zi în 2-3 doze
 0,3 - 1 mg/kg/zi în 2-3 doze
 1 - 6 mg/kg/zi la > 6 l (2-3 doze)
 adolescenți 6,25 - 50 mg/kg/zi în 2-3 doze

între 6,25-50 mg pe zi, în 2-3 doze. În experiența personală, o doză medie de 3 mg/kg/zi în 2 prize a fost foarte bine tolerată, deși recomandările din literatură se referă la cea mai mare doză tolerată (în limitele dozelor convenționale). Nu necesită monitorizare serică. Nu se asociază cu spironolactone. Necesită monitorizarea tensiunii arteriale.

Enalaprilul a fost studiat la sugari (cu vârsta medie de 5,4 luni). Doza medie pentru administrarea orală a fost de 0,16 mg/kg/zi în 1-2 doze zilnic. Dacă se administrează i.v., doza este de 0,02 mg/kg (administrat lent în decurs de 1 minut). S-a constatat scăderea raportului între fluxul pulmonar și sistemic cu 17% (acest rezultat a fost coroborat cu scăderea concomitentă cu 33% a nivelului zilnic al peptidului atrial natriuretic). Autorii recunosc că doza pediatrică optimă a ACE-inhibitorilor nu a fost încă stabilită.

Dintre efectele adverse ale acestei medicații se citează hipotensiunea, sincopa, hiperkaliemia, edemul laringian. Tusea indusă de ACE-inhibitori poate constitui o contraindicație pentru administrarea prelungită. Contraindicația absolută este reprezentată de stenoză arterială bilaterală.

Glicozizii digitali rămân cei mai utilizați agenți farmacologici în terapia IC la sugar și copil. Ei cresc contractibilitatea miocardică și astfel scad congestia (presarcina). Efectul inotrop pozitiv are loc prin interferarea Na, K-ATP-azei. Creșterea concentrației miocardice are efecte hemodinamice benefice. Au și efecte asupra conducerii excitației (prelungesc perioada refractară a nodului AV și scad perioada refractară la nivelul atriilor și ventriculelor). Efectul cronotrop negativ se exercită prin intermediul nervului parasimpatic (prin potențarea baroreflexului inhibă activitatea simpatică). Principalul efect hemodinamic se obține prin capacitatea drogului de a crește forța și viteza contracției ventriculare. Acest efect benefic nu a fost demonstrat în gaturile mari stânga-dreapta. Indicațiile majore rămân cordurile dilatate și scăderea performanțelor sistolice ventriculare. Se așteaptă efecte benefice în bolile congenitale de cord, sunt stânga-dreapta mic sau moderat, stenoză + insuficiență aortică valvulară, insuficiență mitrală reumatică, hipotensiune arterială cu decompensare ventriculară stângă. Efecte mai puțin satisfăcătoare sau lipsa oricărui beneficiu terapeutic sunt în șunturile foarte mari stânga-dreapta la sugari (canal atrioventricular), miocardite, peri-

cardite constrictive, cord pulmonar, hipertensiune pulmonară primitivă. Nu beneficiază de terapie cu digoxin stenoza mitrală pură în ritm sinusal sau cardiomiopatia hipertrofică. Există controverse privind eficacitatea tratamentului cu digoxin la pacienții cu IC și ritm sinusal normal.

Farmacocinetica digoxinei în pediatrie a fost amplu studiată. Timpul de înjumătățire este de 20 ore la sugar și 40 ore la copil. Nivelul seric optim este 2,5 nmol/l (nivelele toxice fiind de 4-5 nmol/l, mult peste nivelele toxice de la adult). Copilul tolerează doze mai mari decât adultul deoarece are mai multe situsuri pentru digoxin la nivelul globulelor roșii. După administrarea orală, nivelul seric optim se obține la 30-60 minute. Doza parenterală este de 75% din doza orală și se calculează înmulțind doza orală cu 0,7.

Se recomandă ca doza de întreținere să fie administrată în două prize la interval de 12 ore. Se preferă calea orală (tabelul 9 XXVII).

TRATAMENTUL CU DIGOXIN LA COPIL

	Doza de încărcare	Doza de întreținere
Prematuri	20-25 μg/kg/zi	5 μg/kg/zi
Nou-născuți	30 μg/kg/zi	10-15 μg/kg/zi
Sub 2 ani	40-50 μg/kg/zi	10-15 μg/kg/zi
Peste 2 ani	25-50 μg/kg/zi	5-10 μg/kg/zi

Studii recente au demonstrat însă că nu există diferențe semnificative în cazul în care doza de întreținere se administrează o singură dată pe zi sau în prize. Ar putea însă să existe o mai bună complianță la administrarea tonicardiacului în priză unică.

Prematurii tolerează doze mai mici decât nou-născuții la termen sau sugarul; timpul de înjumătățire este mai lung, clearance-ul renal este mai lent și dispune de mai multe substanțe endogene cu acțiune digoxin-like. De aceea, la prematuri, ca și în bolile inflamatorii ale miocardului și imediat postoperator, există o sensibilitate crescută la preparatele digitalice, ceea ce impune precauție la dozaj și o atentă monitorizare.

Riscul apariției fenomenelor toxice ține de o susceptibilitate individuală, de vârstă, compoziția electrolitică intracelulară (depleție de potasiu), asocierea altor medicamente. Dozarea nivelului seric al digoxi-

Dozaj
 (↓ K)
 - Inotropism
 - Efecte hemodinamice
 - aport de K

nei nu este necesară de rutină, deoarece monitorizarea clinică și ECG sunt suficiente în condiții obișnuite. Semnele clinice care semnalează toxicitatea digitalică sunt grețurile și vărsăturile. La care se asociază tulburările de conducere pe ECG. Primele măsuri care se impun sunt sistarea administrării drogului, linie venoasă continuă și aport de K. Nivelele serice toxice pentru sugar și prematur sunt de 4-5 ng/ml, iar pentru copil de 3 mg/ml.

Aminele simpaticomimetice (izoproterenol, dopamină, dobutamină) se recomandă numai în situații acute sau imediat după operație pe cord deschis pentru reparația bolilor congenitale de cord. Dobutamina are efect inotrop pozitiv, via receptorii adrenergici. Are și efect vasodilatator, fără să aibă acțiune asupra presiunii arteriale sau a ritmului cardiac. Doza recomandată este de 2-20 $\mu\text{g/kg/minut}$, administrat în PEV cu pompa de perfuzie.

Referitor la grupa medicamentelor neglicozidice, necatecolaminice din care fac parte inhibitorii de fosfodiesterază (Amrinone, Milrinone), experiența pediatrică este redusă.

Diureticele sunt al treilea grup de agenți farmacologici indicați în IC, având ca efect scăderea presarcinii, prin reducerea congestiei, fără să se influențeze debitul cardiac. Scopul esențial al tratamentului diuretic este creșterea perfuziei renale și creșterea eliminării de sodiu. Există clase de diuretice utilizate în pediatrie, și anume: diuretice de ansă (furosemid), diuretice tiazidice și antagoniste de aldosteron (spironolactonă). Furosemidu va fi recomandat dacă retenția hidrosalină este evidentă clinic (semne de congestie pulmonară sau edeme periferice). Doza pediatrică curentă este de 1 mg/kg/24h doză i.v., doză care se poate repeta la nevoie de 2-3 ori/zi. Dacă se dorește un efect sumat, se poate asocia cu spironolactonă, dar în nici un caz nu se asociază ACE-inhibitori cu spironolactonă (risc de hiperpotasemie). Dozele mari de diuretic induc cu ușurință deshidratare la sugarul mic, iar dozele repetate expun copilul la pericolul hipokaliemiei, crescând riscul intoxicației cu digoxin.

În concluzie, tratamentul IC rămâne o provocare. Asocierea digoxin + diuretice nu ameliorează substanțial hemodinamica tuturor bolnavilor tratați. Recent, ACE-inhibitorii constituie o alternativă terapeutică atractivă și în pediatrie. Indicația repausului la pat trebuie să fie foarte flexibilă, ca și restricția de sare în dietă.

Tratamentul etiologic presupune identificarea cauzelor care precipită încărcarea circulatorie (presarcina, postsarcina) și care au precipitat decompensarea cardiacă, identificarea și tratarea etiologiilor specifice (hipertensiune arterială, coarctare de aortă), controlul farmacologic al disritmiilor asociate, iar în pediatrie tratamentul chirurgical corector al bolilor congenitale de cord, la care se adaugă pentru situații particulare by-pass coronarian pentru boala Kawasaki sau transplantul de cord pentru formele terminale de cardiomiopatie dilatativă.

Prognosticul IC la copil este evident mai bun față de adult. Formele cele mai frecvente se datoresc bolilor congenitale de cord, care beneficiază într-un procent apreciabil de tratamentul chirurgical. Transplantul de cord la copil rămâne o soluție încă neaplicabilă în țara noastră (1999).

Bibliografie

- BAKIR M., BILGIC A.: Single daily dose digoxin for maintenance therapy of infants and children with cardiac disease. *Pediatr. Cardiol.* 1994; 15:299-232.
- BRANT R.R., WRIGHT R.S., REDFIELD M., BURNETT J.C.: Atrial natriuretic peptide in failure. *JACC* 1993; 22(4) (suppl A):86A-91A.
- BRAUNWALD E. (ed.): Heart disease, ed. a 5-a. Vol. I. W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, p. 407-415.
- CIOFU E.P., IAGĂRU N.: Treatment of cardiac failure in children. IVth Balcan meeting of pediatric cardiology and cardiovascular surgery, Bucharest, 1996.
- COHN J.N.: The management of chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* 1996; 335(7):490-498.
- CHÉRONG, LE MASNE A.: Traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë du nourrisson. *Arch. Pédiatr.* 1996; 3:176-179.
- DZAU V.J.: Autocrine and paracrine mechanism in the pathophysiology of the heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70:4C-11C.
- KELVIER M.C., McCONACHIE D., YUSUF S.: Role of ACE inhibitors in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Eur. Heart. J.* 1994; 15(suppl. B): 9-13.
- OPIE L.H.: Fundamental role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the management of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75:3-6F.
- PACKER M.: How should physicians view heart failure? *Am. J. Cardiol.* 1993; 71:3C-11C.
- REMME W.J.: Therapeutic strategies and neurohormonal control in heart failure. *Eur. Heart J.* 1994; 15(suppl):129-138.
- REMME W.J.: Neurohormonal modulation in heart failure: ACE inhibition and beyond *Eur. Heart J.* 1995; 16(suppl):73-78.

- RENOME W.J.: Prevention of worsening heart failure, future focus. *Eur. Heart J.* 1998; 19(suppl B):B47-B53.
- SCHMALTZ A.A., APITZ J., HORT W., MAISCH B.: Endomyocardial biopsy in infants and children. *Pediatr. Cardiol.* 1990; 11:15-21.
- SCHNEEWEISS-A.: Cardiovascular drugs in children. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in pediatric patients. *Pediatr. Cardiol.* 1990; 11:199-207.
- STEVENSON L.W.: Inotropic therapy for heart failure. *New Engl. J. Med.* 1998; 339(25):1848-1850.
- TALNER N.S.: Heart failure. In: Emmanouilides G.C. (eds): *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Vol II. Williams & Wilkins, 1995, p. 1746-1772.
- ***: ACE/AHA Practice guidelines for exercise testing-executive summary. *Circulation* 1997; 96(1):345-454.
- ***: Guidelines for the diagnosis of heart failure - the task force on heart failure of the European Society of Cardiology, 1995.
- ***: Guidelines: The treatment of heart failure - the task force on heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 1997; 18:736-753.
- ***: Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular fraction. *New Engl. J. Med.* 1992; 327:685-691.

TUMORI CARDIACE

Alexandru Grigore Dimitriu

Tumorile cardiace la copil pot fi primitive (benigne și maligne) sau, mult mai frecvent, secundare (manifestări cardiace în cadrul bolilor neoplazice).

Incidența necroptică a tumorilor primitive ale cordului la adult este între 0,0017 și 0,028%, la copil acestea fiind cu mult mai rare. Tumorile cardiace primitive la copil sunt cel mai frecvent benigne (90%), putând fi întâlnite chiar la nou-născut și la sugar, predominând însă la copilul mare.

Mijloacele de investigație:

Radiografia cardiotoracică poate să fie normală dar, mai ales în cazul tumorilor cu dezvoltare intramiocardică (răbdomioame, fibroame), poate apărea o cardiomegalie importantă și uneori deformarea localizată caracteristică a marginilor cordului, mai ales a marginii stângi. În mixoame (peste 50% din cazuri), cordul este normal radiologic sau uneori aspectul sugerează stenoza mitrală.

ECG este polimorfă, putând avea și aspect normal, alteleori survin: tulburări de ritm, chiar deosebit

de severe, care pot conduce la moarte subită, tulburări de conducere AV, bloc de ramură, deviație axială stângă, dilatație atrială sau hipertrofii ventriculare, sindrom de preexcitație ventriculară, anomalii ale ST-T, semne de ischemie subepicardică în zona tumorală (fibroame).

Echocardiografia 2D cu Doppler constituie elementul esențial de diagnostic noninvasiv al tumorilor cardiace, evidențiind modificările anatomice și hemodinamice specifice fiecărui tip de tumoră și putând fi efectuată și la bolnavul în stare critică.

Echo transesofagiană permite deseori o delimitare mai netă a tumorii.

Rezonanța magnetică nucleară poate arăta cu precizie localizarea, numărul și mărimea tumorilor cardiace și poate evalua complet structura cordului.

Tehnicile de contrast în rezonanță magnetică nucleară cu agenți paramagnetici permit diferențierea tumorii de miocardul viabil.

Cateterismul cardiac și angiocardiografia pot furniza date asupra presiunilor intracavitare și a tulburărilor hemodinamice, fiind utile mai ales când diagnosticul nu a putut fi precizat prin alte metode.

Biopsia endomiocardică, utilă în diagnostic, are riscul de embolizare a fragmentelor tumorale.

Clasificarea tumorilor cardiace: în funcție de caracterul proliferării, tumorile cardiace la copil pot fi benigne (90%) sau maligne.

În funcție de localizare, tumorile cardiace sunt: 1. Intramiocardice (răbdomiom, fibrom, hemangiom, mezoteliom). 2. Endocavitare (mixom, fibromixom) și 3. Intrapericardice (teratom).

Tumori cardiace benigne

I. Tumori cu dezvoltare intramiocardică:

• **Răbdomioamele** sunt cele mai frecvente tumori la copil, reprezentând circa 50% dintre tumorile cardiace primitive. Survin în 80% din cazuri sub vârsta de 1 an, chiar antenatal, cel mai frecvent la nou-născut și rar la copil și adolescent. Frecvent sunt tumori multiple (răbdomioatoză) în cadrul sclerozei tuberoase Bourneville (50% din cazuri, impunând studiul echo sistematic în această afecțiune), fie tumori difuze (răbdomiozită) și excepțional tumori unice.

Anatomie patologică: răbdomioamele, clasate între hamartoame, sunt bine circumscrise, ca noduli

fermi, de culoare gri-albicioasă, cu sediul în pereții VS și VD și în septul interventricular, rar în septul interatrial, uneori ca formațiuni polipoide pedunculate. Histologic apar travee de celule similare cu fibrele musculare striate, alături de care sunt celule rotunde de talie mare cu vacuole enorme pline cu glicogen.

Tablou clinic: antenatal pot fi evidențiate prin screening echo fetal efectuat pentru disritmii fetale, anasarcă fetoplacentară nonimună sau creștere fetală insuficientă; postnatal, adesea pot fi asimptomatice, chiar și în extensie importantă, sau se decelează sufluri sau afecțiuni obstructive valvulare; uneori nou-născutul și sugarul au o stare critică, cu detresă respiratorie, insuficiență cardiacă; când tumora obliterează cavitatea VS, obstrucționează sever fluxul de sânge prin valvele mitrale sau aortă; când sediul este la nivelul miocardului VD sau atrial drept pot apărea semne de insuficiență cardiacă dreaptă; obstrucția tricuspidei și/sau a căii de eiecție a VD poate determina o cianoză severă; formele pedunculate pot realiza grave tulburări hemodinamice, obstruând orificiile AV sau căile de eiecție ale aortei și arterei pulmonare; invadarea extensivă a miocardului produce tulburări ale funcției miocardice; în cazul rabdomiozitei pot apărea tahicardie ventriculară severă și moarte subită.

Aspectele radiologice și ECG sunt cele menționate mai sus. *Echo 2D* (fig. 9.75) are rol major în diagnostic: caracteristic apar noduli cu echogenitate crescută, multipli, bine circumscrisi în miocard și/sau intracavitar ca noduli pedunculați. Rareori apar revărsate pericardice sau zone cu calcificări ± fibroză.

Tratamentul curativ este doar cel chirurgical, dar indicațiile și momentul efectuării depind de mărimea, numărul tumorilor și severitatea tulburărilor hemodinamice sau a disritmiilor induse. Rezultatele sunt în general favorabile, fără compromiterea miocardului sau a funcției valvulare în tumorile unice. Uneori rabdomioamele pot regresa semnificativ, spontan, sau pot chiar să dispară complet. Astfel că doar prezența tumorii, fără tulburări hemodinamice amenințătoare de viață sau aritmii severe nu reprezintă o indicație absolută pentru chirurgie. Când tumora produce obstrucții severe ale VS și/sau VD, perfuzia cu prostaglandină E_1 poate menține deschis canalul arterial și poate ajuta la stabilizarea acestor

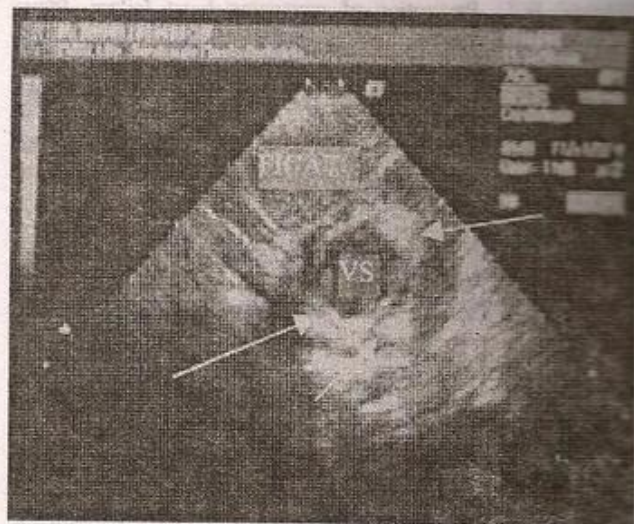


Fig. 9.75 – Rabdomioame ventriculare stângi, echografie 2D.

bolnavi până la intervenție. În cazul tumorilor multiple, doar incizia lor parțială poate să contribuie la compromiterea miocardului restant.

• **Fibroamele** (25% din tumorile cardiace la sugar și copilul mic), cea de-a doua formă de tumoră cardiacă primitivă în ordinea incidenței la copil, au fost descrise chiar din perioada neonatală precoce, dar nu și la fetus. La copilul mare și la adolescent aceste tumori sunt rareori întâlnite.

Fibroamele sunt tumori de obicei unice, intramurale, de culoare albicioasă, ferme, neîncapsulate, care afectează cel mai frecvent peretele lateral al VS, septul interventricular și excepțional atrul drept sau vârful VS. Rareori ele pot fi și multiple și să invadeze peretele anterior al VD, septul interatrial sau peretele atrial, sau să fie forme pedunculate intracavitare mimând stenoza subaortică. În cazul extensiei tumorale importante sau în tumorile de dimensiuni mari, se poate produce obliterarea spațiului intracavitar, cu obstrucție a căii de eiecție a VS sau VD.

Localizarea tumorală la nivelul valvelor mitrale și tricuspide, care pot fi mărite, favorizează regurgitări importante. Uneori fibroamele pot comprima artera coronară interventriculară anterioară.

Histologic, fibroamele cardiace sunt alcătuite din: fibroblaști, fibre de collagen și o cantitate redusă de țesut elastic ± depuneri calcare la nivel tumoral. Rareori poate să existe și un revărsat pericardic.

Tabloul clinic, radiologic și ECG, cu excepția faptului că, în general, tumora este unică, se aseamănă cu cele din rhabdomioame. Adesea la sugar sau nou-născut poate surveni insuficiența cardiacă congestivă cu debit cardiac redus, simulând sindromul cordului stâng hipoplazic, iar când are sediul în cordul drept pot apărea cianoza, insuficiența cardiacă dreaptă. La copilul mare, unele fibroame sunt asimptomatice, iar diagnosticul poate fi rezultatul unei investigații cardiologice pentru o anomalie a siluetei radiologice cardiace. Tulburările de ritm cardiac survin la 1/3 din cazuri.

ECG evidențiază prezența de blocuri complete de ramură, deviația axei QRS, dilatație atrială sau hipertrofie ventriculară sau anomalii ale ST sugestive pentru ischemie subepicardică la nivelul zonei tumorale. Unele aritmii pot fi severe chiar de la debut, conducând la deces și chiar la moarte subită. Echo are rolul major pentru diagnostic: cel mai frecvent tumora este unică, strălucitoare, intramurală, echogenică, uneori pedunculată, intracavitară.

Tratament: exereza chirurgicală precoce sau întârziată, în formele asimptomatice sau de mici dimensiuni este terapia de elecție. La nou-născuții cu semne severe de obstrucție a căii de eiecție a VS sau VD este utilă administrarea în PEV a prostaglandinei E₁. Compromiterea hemodinamicii cardiovasculare sau disritmiile severe impun excizia chirurgicală promptă datorită riscului de moarte subită.

- **Hemangioamele**, mult mai rare, pot să producă, atunci când au dimensiuni mari, tulburări hemodinamice care să fie la originea unei morți subite, a hemopericardului sau a unei tamponade. Tratamentul este chirurgical.

- **Mezotelioamele** nodului atrioventricular sunt periculoase nu prin talie, în general redusă, ci prin sediul lor, care poate provoca blocuri AV parțiale sau complete, accese de fibrilație ventriculară și chiar moarte subită. Implantarea unui stimulator cardiac necesară la acești pacienți nu este totdeauna suficientă pentru a realiza o protecție pentru fibrilația ventriculară.

II. Tumori cu dezvoltare intracavitară:

Mixoamele reprezintă circa 50% dintre tumorile cardiace primitive la toate vârstele, iar la copil, unde este mult mai rară, reprezintă 10-15% din tumorile cardiace primitive. Apar mai ales la copilul mare, fiind descrisă însă și la nou-născut și la copilul mic, putând mima malformații congenitale de cord. Rareori se întâlnesc și forme familiale.

Anatomie patologică: tumora, cel mai adesea unică, este lobulată, gelatinoasă, moale, friabilă, cu o colorație galben-brună până la roșie, se inseră printr-un pedicul cu baza largă, mai ales pe septul interatrial. Histologic tumora este săracă în celule, cu mare bogăție de substanță colagenă, fibrină și multiple mici vase de sânge. Sediul principal este atrial stâng (75%) sau atrial drept (25%) (fig. 9.76), rar în VS și excepțional biatrial.

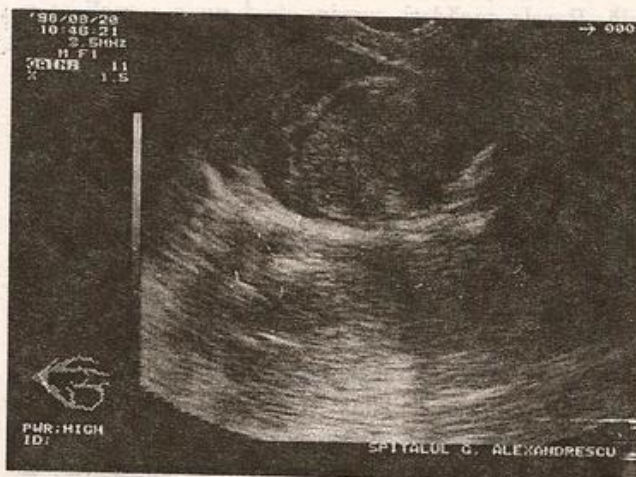


Fig. 9.76 - Fibromixom intracavitar la nivelul atrului drept, aspect echografic 2D la un sugar în vârstă de 2 luni. (Colecția Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, București.)

Tablou clinic: se descrie o triadă clasică - fenomene de obstrucție cardiacă (80%), embolizări (70%) și îmbolnăvire sistemică. Deseori prima manifestare pot fi emboliile multiple arteriale: cerebrale cu hemiplegie, uneori repetitive, sau la membre, artere coronare, renale sau retiniene. Caracteristic este sindromul de obstrucție intermitentă mitrală ca într-o stenoză mitrală dar survenit brusc, cu sincope, convulsii, amețeli, cefalee, edem pulmonar acut și chiar moarte neașteptată. Obstrucția tricuspidei este însoțită de cianoză și hepatomegalie. Semnele sistemice pot preceda cu câteva luni evidențierea tumorii, fiind datorate unui răspuns imunologic difuz față de tumora primară sau embolizării: febră, pierdere ponderală, artralгии și mialgii. Biologic, caracteristic pot apărea: accelerarea VSH, anemie, leucocitoză, trombocitopenie, sugerând sindrom inflamator acut.

Echo constituie tehnica de bază pentru diagnostic, evidențiind o tumoră mare, pedunculată, care traversează valvele atrioventriculare, cu o mișcare

de du-te-vino în funcție de ciclul cardiac. Tumorile mari sau cu pedicul scurt nu prolabează intraventricular. Când tumora are dimensiuni mici este mai bine evidențiată prin echo transesofagiană. *Cateterismul și angiocardiografia* nu furnizează date suplimentare față de echo, iar fragilitatea tumorală le contraindică atunci când sediul tumorii este atrial drept.

Tratamentul este chirurgical, cu ablația tumorală. Rarele recăderi survin când nu s-a realizat o excizie completă a bazei de implantare a tumorii.

III. Tumori cu dezvoltare intrapericardică:

Teratoamele pericardice: incidența este relativ redusă, diagnosticul fiind precizat în prima lună de viață la 50% din cazuri și pentru 2/3 cazuri în primul an de viață.

Anatomie patologică: sunt disembrioame tridermice, pediculate, cu aspect polichistic, cu sediul antero-superior drept la nivelul pericardului, fiind fixate în zona originii aortei și/sau pulmonarei. Tumora este unică, încapsulată, de culoare cenușie, boselată (multiple chisturi cu o stromă mucoidă gălbuie), uneori foarte mare, depășind de 3-4 ori dimensiunile cordului fetal sau al nou-născutului; la copilul mare asimptomatic mărimea acesteia este în general redusă. Frecvent se asociază prezența unui revărsat pericardic, chiar important, mergând până la realizarea tamponadei.

Tablou clinic: descoperire prin echo fetal atunci când sunt de dimensiuni mari; frecvent debut din prima lună de viață, cu fenomene de obstrucție și compresie a cordului, cu detresă respiratorie severă, accentuată de decubitul lateral stâng, sau de revărsat pericardic acut; moarte subită (2/3 din pacienții pediatrici); semne de revărsat pericardic cronic; mai rar la copilul mare asimptomatic tumora este evidențiată cu ocazia investigării unei cardiomegalii.

Datele examenului clinic obiectiv sunt variabile în funcție de fenomenele induse de prezența tumorii.

Examenul radiologic evidențiază: dimensiuni sporite ale umbrei cardiace și uneori prezența de calcificări intratumorale.

Echo 2D: revărsatul pericardic, prezența unei mase echogene neomogene, anterior drept în sacul pericardic, cu deplasarea structurilor cardiace spre stânga și posterior.

Rezonanța magnetică nucleară poate diferenția teratomul de chisturile bronhogene.

Tratament: îndepărtarea chirurgicală a tumorii chiar din perioada neonatală, cât și decompresia pericardică în cazul revărsatelor abundente sau a tamponadei pot crește rata supraviețuirii. La cei diagnosticați prin echo fetal intervenția trebuie să fie promptă postnatal înaintea deteriorării stării cardiorespiratorii. Riscul morții subite sau al malignizării recomandă exereza tumorii și la copilul mare asimptomatic.

Tumori cardiace maligne

A. Tumori cardiace maligne primitive sunt excepționale la copil, survenind mai frecvent la vârsta de adolescent.

Angiosarcoamele reprezintă cea mai frecventă tumoră primitivă malignă cardiacă, afectează în principal atriul drept și pericardul. Clinic pot apărea semne de tamponadă cardiacă, insuficiență cardiacă dreaptă și/sau sindrom de compresie de venă cavă superioară. În afectarea pericardică, revărsatul este hemoragic. Alte metastaze pot apărea la nivelul ficatului, plămânului, sistemului nervos central.

Prognosticul este deosebit de rezervat, cu tot tratamentul chimioterapic și chirurgical și cu un diagnostic precoce.

Alte tipuri de sarcoame: fibrosarcoame, limfosarcoame, cu celule gigante, fibromiosarcoame, sarcoame neurogene, rabdomiosarcoame sau sarcoame nediferențiate. Sarcoamele cardiace ce pot fi evidențiate chiar înainte de vârsta de 3 luni afectează mai ales cordul drept. Metastazele pulmonare sau mediastinale agravează prognosticul. Rareori limfoamele non-hodgkiniene au sediul primitiv cardiac și adesea diagnosticul este precizat necroptic. Tumoriile maligne primitive pericardice sunt excepționale la copil.

B. Tumori cardiace maligne secundare (metastatice) la copil sunt mai frecvente decât tumorile maligne primitive, reprezentând metastaze ale limfomelor non-hodgkiniene (10% din cazuri) și hodgkiniene, leucemiei, neuroblastomului, tumorii Wilms, miosarcomului renal. Ele pot invada direct pericardul și/sau miocardul, rar apar și formațiuni tumorale endocavitare, iar metastazele difuze produc manifestări de cardiomiopatie, aritmii, sincopă. În leziunile infiltrative, echo poate arăta o îngroșare semnificativă și dischinezie a unor porțiuni ale peretelui

miocardic. Multe metastaze cardiace sunt silențioase clinic și sunt găsite numai la necropsii, iar formele solitare cardiace sunt cu totul excepționale.

În limfoamele non-hodgkiniene apar (fig. 9.77): revărsate pericardice hemoragice sau chiloase caracteristice, până la tamponadă, aritmii, sindromul venei cave superioare, bloc AV, insuficiență cardiacă, endocardită neinfecțioasă, anomalii severe ale ST-T, microvoltaj al QRS și rareori infarct miocardic patent.

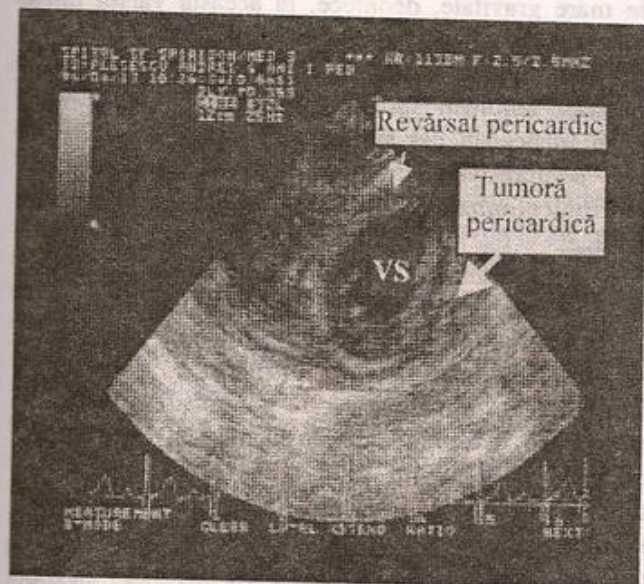


Fig. 9.77 - Tumoră pericardică, ecografie 2D. Limfom malign non-hodgkinian cu pericardită hemoragică la un copil în vârstă de 4 ani.

Uneori, în tumora Wilms pot apărea semne de obstrucție a cordului drept și/sau insuficiență cardiacă dreaptă datorate extensiei tumorale prin vena cavă inferioară până în atrul drept și chiar în atrul stâng (printr-un defect septal atrial concomitent), iar prolabarea acesteia mimează mixomul atrial stâng.

Tumorile maligne pericardice sunt mai ales metastatice, în cadrul limfoamelor maligne, iar după Colucci 10-25% din toți pacienții cu cancer pot avea la necropsie afectare pericardică. Metastazele cardiace agravează în general prognosticul malignității de origine, conducând uneori chiar la deces (tamponadă, infarct miocardic, aritmii). Terapia este aceea a bolii de bază.

Puncția pericardică și examenul lichidului pericardic sunt necesare pentru confirmarea etiologiei maligne și pentru diferențierea de revărsatele pericardice secundare radioterapiei la nivelul toracelui.

Bibliografie selectivă

- COLUCCI W.S., BRAUNWALD E.: In Braunwald E. și colab.: Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992, p. 1425-1438.
- DUPUIS CL. (sub red.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flammarion-Médecine-Sciences, Paris, 1991, p. 661-667.
- MARX G.R.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1773-1783.

SINDROMUL MORTII SUBITE A SUGARULUI

Genghiz Mustafa, Manuela Grozavu, Elena Mustafa

Definiție: la Conferința Internațională de la Seattle (1969), sindromul morții subite a sugarului (S.M.S.S.) a fost definit ca o moarte survenită brusc și neașteptat la sugari sănătoși sau cu semne minore de boală, care rămâne neexplicată după efectuarea autopsiei adecvate.

S.M.S.S. reprezintă o realitate anatomoclinică și medico-legală care impune o examinare completă și competență pentru decelarea factorilor și mecanismelor tanatogenetice.

Epidemiologie: incidența reală a S.M.S.S. este de 2-3‰ din nașterile viabile, existând variații semnificative de la o țară la alta: în S.U.A. 1,2‰, Australia 6,2‰, Asia sub 1‰; cea mai mică incidență se raportează în țările nordice.

Factorii de risc sunt: a) legați de mediu; b) proprii sugarului.

a) Factori de mediu:

- mediul socioeconomic precar, aglomerarea în locuință;

- cuplul tânăr, mai ales vârsta mamei, familii dezorganizate, nelegitime, părinți alcoolici;

- mame tinere cu numeroase avorturi în antecedente sau mame multipare, cu interval scurt de timp între sarcini;

- deficiențe în depistarea, urmărirea și îngrijirea gravidelor, incidența apariției S.M.S.S. fiind mai mare dacă mamele sunt anemice, hipertensive, diabetice, dacă au consumat barbiturice în cursul sarcinii; incidența este de 10 ori mai mare la mamele toxicomane;

- intoxicația tabagică cronică este frecventă, fumatul mamei în cursul gestației favorizează hipoxia

fătului, malnutriția intrauterină, iar postnatal, fumatul pasiv (expunerea sugarului la fumul de țigară), prin nicotină, induce sinteza dopaminei în corpii carotidieni și inhibă răspunsul chemoreceptorilor la hipoxie;

- circumstanțele în care a avut loc nașterea: la domiciliu, după anestezie generală, naștere gemelară (risc crescut pentru al doilea născut);

- mediul urban, poluarea atmosferică crescută prin intoxicația cronică inaparentă clinic și biologic cu gaze poluante (CO);

- sezonul, mai ales anotimpul rece, când este crescută și incidența deceselor prin afecțiuni respiratorii;

- temperatura ambiantă ridicată, situarea surselor electrice de caldură în apropierea patului copilului.

De menționat frecvența maximă la sfârșitul săptămânii, majoritatea cazurilor petrecându-se la domiciliu, precum și frecvența maximă nocturnală ce corespunde celei de-a doua părți a nopții, între orele 0-8.

b) Factori legați de copil:

- vârsta de apariție - între 2 săptămâni și un an, cu incidență maximă între 2-4 luni, 90% din cazuri se înregistrează sub 6 luni, existând o reducere semnificativă a riscului peste această vârstă;

- sexul - mai frecvent cel masculin, caracterizat printr-o întârziere în maturarea funcțiilor vitale;

- vârsta sarcinii, greutatea la naștere: prezintă risc crescut prematurii gradele III-IV, iar în privința greutății există o corelație inversă între riscul S.M.S.S. și greutatea la naștere, copiii care cântăresc 1500-1800 g la naștere prezentând un risc de 10 ori mai mare decât eutroficii;

- scorul Apgar mic, asfixia la naștere, detresa respiratorie neonatală, tulburările de alimentare, tulburările neurologice, ca hipoexcitabilitatea, hiperexcitabilitatea, anomalii ale reflexului Moro;

- prezența în familie, la unul dintre frați, a sindromului S.M.S.S., fără a se demonstra însă o transmitere mendeliană.

Etiologie, patogenie: factorii etiologici sunt mulți, deseori remarcându-se o asociere de cauze.

1. *Poziția în timpul somnului* - depinde de obiceiuri familiale, locale. Decubitul ventral, recomandat sugarilor cu reflux gastroesofagian, crește riscul S.M.S.S., mai ales dacă se adaugă temperatura ambiantă ridicată, înfășatul strâns, care imobilizează sugarul și îl împiedică să-și schimbe poziția în cursul

somnului, îmbrăcăminte excesivă, acoperitul feței sau capului, dormitul în pat cu părinții, în leagăn, hamac, coș, pe saltea din fibre naturale.

Mecanismele prin care decubitul ventral realizează moartea subită sunt:

- obstrucția căilor respiratorii superioare, prin compresiunea nasului la care se asociază dimensiunile reduse ale acestora. Obstrucția căilor respiratorii superioare determină apnee obstructivă, factor de mare gravitate, deoarece, la această vârstă mică, respirația orală este practic imposibilă;

- acumularea în exces a CO₂ eliminat în aerul inspirat, fenomen întâlnit frecvent la sugarii care dorm în același pat cu părinții;

- compresiunea timusului asupra inimii în statul timicolimfatic, cu apariția tulburărilor de ritm cardiac;

- compresiunea arterelor vertebrale și a măduvei în cursul hiperextensiei cervicale.

2. *Afecțiunile respiratorii* - simptome respiratorii ca obstrucția nazală, tusea, dispneea au fost raportate frecvent. Atingerea virală pulmonară și a căilor respiratorii determină apnee centrală și obstructivă, infecția virală jucând rolul unui catalizator la victimele S.M.S.S. Virusurile incriminate sunt virusul sincițial respirator, virusul citomegalic, virusul gripal.

3. *Disfuncțiile respiratorii* - apneea prelungită are rol esențial, indiferent de natura ei (centrală, obstructivă, mixtă) și de perioada de somn în care intervine. În cursul perioadei de somn rapid există scăderea volumului pulmonar legată de pierderea aducției expiratorii a laringelui și de hipotonia mușchilor intercostali. În timpul somnului calm există scăderea răspunsului ventilator la hipercapnie, modificarea pragului de trezire la hipoxie, reglarea respirației fiind exclusiv metabolică.

Pe lângă apnee, mai intervin: hipoventilația bazală, respirațiile periodice prelungite frecvente, răspunsul ventilator slab al CO₂ cu hiperventilație reacțională diminuată.

4. *Tulburările de conducere miocardică* - WPW, sindromul de Q-T prelungit (vezi „Aritmii”).

5. *Leziunile de la nivelul sistemului nervos vegetativ*, demonstrate de tulburări respiratorii (apnee), cardiace (tahicardie, bradicardie sinusală), neurologice (tulburări ale ciclului somn-veghe, tulburări de termoreglare).

6. *Existența anomaliilor neuromediatorilor cerebrali* la victimele S.M.S.S. – opioidele endogene favorizează dezvoltarea apneei centrale, nivelul beta-endorfinelor endogene fiind crescut în LCR la sugarii cu apnee, substanța P prezentând un nivel medular scăzut la aceiași sugari. Este dificil de afirmat dacă aceste modificări sunt primare și responsabile de accidente, dacă sunt secundare hipoxiei sau dacă prezintă modificări sau artefacte post-mortem.

7. *Paralizia de frică* (imobilitatea tonică), manifestată clinic prin forma palidă și forma cianotică. În forma palidă, stimulii externi care generează frica (trezirea bruscă la un zgomot puternic, înlocuirea mamei cu o persoană străină) determină hipertonie vagală care generează apnee, bradicardie, asistolie, moarte. Structurile sistemului nervos implicate sunt nucleul amigdalian și aria corticală orbitofrontotemporală, unde se efectuează controlul emoțional, fapt demonstrat de deficitul de mielinizare a structurilor limbicului cortical constatat la victimele morții subite. Reflexul Moro exagerat și persistența lui peste vârsta de 4 luni prezintă risc de paralizie de frică.

8. *Anomalii ale controlului temperaturii corporale* – tulburările termoreglării rezultate în urma unei disfuncții hipotalamice, neurovegetative, metabolice; în unele cazuri de hipertermie malignă se constată anomalii ale metabolismului calciului la nivel celular. La acestea contribuie temperatura ambiantă ridicată, îmbrăcăminte excesivă, acoperitul capului, înfășuratul strâns, care determină creșterea termogenezei, împiedicarea termolizei cu declanșarea reacției hipertermice însoțite de convulsii, deces.

9. *Dificultățile în timpul alimentației* în cursul primelor luni de viață (tulburările de deglutiție, oboșala exagerată în cursul suptului) sunt atribuite unor mecanisme fiziologice, cum ar fi lipsa de coordonare faringoesofagiană, laringospasmul, reducerea ventilației. Unele simptome digestive ca diareea, vărsăturile sunt mai frecvente la sugarii care decedează subit. Refluxul gastroesofagian a fost considerat de asemenea drept una din cauzele morții subite, prin excitarea chemoreceptorilor din esofag sau faringe de către conținutul acid, cu declanșarea reflexă a apneei mediată de vag; aciditatea alterează și pneumocitele de tip II determinând atelectazie.

10. *Erorile înădscute de metabolism*, respectiv deficiențele enzimatică ale metabolismului energetic. Deficitul acetyl-coenzima A dehidrogenazei cu lanț

mediu, cel mai comun defect al oxidării lipidice se manifestă clinic cu paloare, letargie, hipotonie, vărsături, alterarea stării de conștiință. Alte defecte enzimatică ale metabolismului energetic includ transportorul carnitinei – carnitin-palmitil transferaza, acetyl-coenzima A dehidrogenaza cu lanț lung și foarte lung etc.

11. *Factorii endocrini* – insuficiența suprarenală, paratiroidiană, nivelul crescut de triiodotironină, TSH, fără a se delimita dacă aceste modificări fac parte din mecanismele tanatogenetice sau dacă reprezintă artefacte post-mortem.

– *ALTE (apparent life threatening events)*: evenimente de amenințare aparentă a vieții, traduse prin crize de apnee cu durată de peste 20 s, cianoză sau paloare, bradicardie, hipotonie, expresie a disfuncțiilor sistemului nervos; ele pot anticipa S.M.S.S.

Anatomopatologie: există modificări ce dovedesc o stare de hipoxie cronică, traduse prin hipertrofia și hiperplazia tunicii musculare a arterelor pulmonare, hipertrofia ventriculului drept, persistența eritropoiezei extramedulare (în special hepatică), persistența grăsimii brune perisuprarenale, hipertrofia timusului, hiperplazia celulelor cromafine suprarenale. Peteșiile intratoracice subseroase atribuite inițial variațiilor de presiune determinate de eforturile inspiratorii dintr-o obstrucție de căi respiratorii superioare sunt de fapt datorate hipoxiei cronice. Alte modificări indicatoare de S.M.S.S. cuprind structura modificată a corpilor carotidieni, cu diminuarea volumului celulelor glomice, leziuni de tip leucomalacie la nivelul creierului, anomalii de mielinizare în fibrele nervului vag, structura anormală a substanței reticulate a trunchiului cerebral, anomalii în sistemul surfactant pulmonar.

Diagnosticul se face coroborând datele anamnestice cu examenul clinic și necroptic.

Anamneza trebuie să fie succintă și să descopere circumstanțele care au precedat decesul.

Examenul clinic este cel care stabilește oprirea bruscă și ireversibilă a funcției cardiace și respiratorii. Cuprinde: determinarea temperaturii rectale, foarte rapid după sosirea copilului; determinarea greutății, taliei, perimetrului cranian, toracic, abdominal; examinarea tegumentelor și mucoaselor, urmărind colorația buzelor, unghiilor, conjunctivelor, prezența echimozelor, peteșiilor la nivelul capului, gâtului, toracelui, aspectul timpanului, laringelui, semnele de deshidratare, rigiditatea cadaverică, dimensiunile fi-

catului, splinei, aspectul organelor genitale externe, depistând eventuale urme de violență sexuală.

Examenе complementare: biologice, din sângele recoltat prin puncție intracardiacă pentru determinarea hemoleucogramei complete, glicemiei, calcemiei, electroliților, carboxihemoglobinei, efectuarea examenelor serologice; **determinări toxicologice** din umori (în special umoarea apoasă a ochiului) și lichidul gastric; **examenе radiologice:** radiografii de craniu (față și profil), radiografii toracice, radiografii ale întregului corp; **examenе bacteriologice și virusologice:** hemoculturi pe medii aerobe, anaerobe, secreții nazofaringiene pentru determinări virusologice și bacteriologice, puncție lombară cu studiul LCR (frotiu, celularitate, biochimie, culturi), prelevări de urină prin puncție suprapubiană (examen sumar de urină, urocultură), prelevarea de materii fecale (coprocultură, determinări virusologice);

Autopsia este obligatorie, dar este nevoie de acordul ambilor părinți, pe care trebuie să-i convingem ulterior de necesitatea ei, pentru stabilirea cauzei decesului.

Cauza decesului trebuie explicată părinților, insistând asupra imposibilității actuale de a prevedea S.M.S.S. Având în vedere sentimentul de culpabilitate al anturajului și al părinților, în special, trebuie multă prudență în afirmarea ipotezelor producerii decesului pentru a deculpabiliza familia.

Diagnostic diferențial:

1. Traumatisme craniene, corporale – dacă sunt prezente peteșii, echimoze la nivelul capului, gâtului, toracelui.
2. Ingestia unei substanțe toxice – decelată în urma determinărilor toxicologice.
3. Refluxul gastroesofagian masiv, cu aspirarea conținutului alimentar în căile respiratorii, examenul necroptic fiind cel care pune diagnosticul.
4. Infecții cu simptomatologie minoră, nediate diagnosticate la timp – examenеle biochimice, bacteriologice ne orientează asupra diagnosticului.
5. Tulburări metabolice – glicogenoza, acidoza gravă (examenеle biochimice sunt de ajutor).
6. Aritmiile cardiace (tahicardia paroxistică supraventriculară, extrasistole ventriculare, WPW), cardiopatiile congenitale.
7. Epilepsia, meningita, encefalopatia supraacută.
8. Abuzurile sexuale – nu trebuie să le excludem.

Profilaxia vizează identificarea factorilor de risc, înlăturarea sau tratarea lor. Include:

- **mijloace prenatale:** evitarea și tratarea infecțiilor bacteriene ale lichidului amniotic, echilibrarea diabetului matern, tratarea hipertensiunii arteriale, a anemiei, interzicerea fumatului și a consumului de barbiturice în cursul sarcinii;
 - **mijloace postnatale** adresate sugarilor cu risc crescut care cuprind:
 - monitorizarea Holter (pot fi detectate anomalii de repolarizare, bradicardia, WPW, tahicardia paroxistică supraventriculară);
 - măsurarea tensiunii arteriale la schimbarea poziției sugarului din decubit ventral în decubit dorsal;
 - cardiopneumograma, aplicabilă și la domiciliu, dar cu importanță practică limitată, permite înregistrarea simultană a ritmului cardiac și a excursiilor toracice;
 - polisomnografia permite înregistrarea simultană a mai multor parametri, cum ar fi: electroencefalograma, electromiograma, electrooculograma, electrocardiograma, fluxul aerian nazal, mișcările toracelui și abdomenului în cursul respirației, presiunea transcutanată a O_2 și CO_2 , pH-metria esofagiană. Această metodă permite depistarea obstrucției respiratorii a episoadelor convulsive, a tulburărilor de ritm cardiac sau a anomaliilor de golire acidă a stomacului;
 - monitorizarea electronică pentru supravegherea la domiciliu a sugarilor cu risc de S.M.S.S.; ridică unele probleme (aparatură scumpă, supraveghere permanentă, sistem de alarmă insuficient de eficace) și nu poate elimina toate riscurile de moarte subită.
- Înlăturarea factorilor de risc presupune:
- schimbarea poziției sugarului din decubit ventral în decubit dorsal sau lateral, obișnuirea sugarului să doarmă în pat individual, dar nu în hamac, coș, leagăn;
 - evitarea supraîncălzirii, a supraaglomerării camerei, îmbrăcăminte lejeră, evitarea acoperirii capului în timpul somnului;
 - contact social mai larg al sugarului, în prezența mamei;
 - abandonarea fumatului de către familie, în special de către mamă;
 - reducerea sau sistarea medicației colinergice la sugarii cu hiperactivitate parasimpatică.
- În apneea centrală sau mixtă, teofilina în doză de 4 mg/kg corp/zi stimulează centrul nervos și respi-

ratori, relaxează musculatura căilor respiratorii superioare, ameliorează pneumograma, dar nu este lipsită de efecte adverse: reflux gastroesofagian, agitație, convulsii.

Bibliografie

- ANCA I.: Urgențe în pediatrie. Edit. Medicală, București, 1996, p. 106.
- BEURAN M., ULMEANU C.: Ghid de urgențe pediatrie. Edit. Scripta, București, 1997, p. 120-121.
- CHALMERS R.A., STANLEY C.A.: Mitochondrial carnitine - acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. J. Pediatr. 1997; 13(2):220-225.
- CHIODINI B.A., THACH B.T.: Impaired ventilation in infants sleeping facedown: Potential signification for sudden infant death syndrome. J. Pediatr. 1993; 123(5):686-692.
- CIOFU CARMEN., CIOFU E.: Dicționar de Pediatrie, Semne și simptome. Edit. Univers Enciclopedic, 1995, p. 258-259.
- FLORESCU P.: Sindromul morții subite a copilului mic. Date din literatura și experiența personală. Pediatria 1986; 35(3): 237-244.
- GEORMĂNEANU M., VOICULESCU V., BĂDULESCU MICAELA: Moartea subită și sindromul „aproape pierdut” la sugar. Pediatria 1981; 30(3):213-218.
- HECSER I., ACS I., URECHE A. și colab.: Sindroame de moarte subită a sugarului: probleme teoretice și practice. Nota I. Pediatria 1989; 38:231-238.
- HECSER I., ACS I., URECHE A. și colab.: Sindroame de moarte subită a sugarului: probleme teoretice și practice. Nota II. Pediatria 1989; 38:303-311.
- HECSER I., ACS I., URECHE A. și colab.: Sindroame de moarte subită a sugarului: probleme teoretice și practice. Nota III. Pediatria 1990; 39:43-50.
- HECSER I., ACS I., URECHE A. și colab.: Sindroame de moarte subită a sugarului: probleme teoretice și practice. Nota IV. Pediatria 1990; 39:129-136.
- HUNT C.E.: Prone sleeping in healthy infants and victims of sudden infants death syndrome. J. Pediatr. 1996; 128:594-596.
- HURGOIU VIORICA: Sindromul morții subite a sugarului. Pediatria 1996; 45:43-48.
- JONGE G.A., ENGELBERTS A.C.: Sudden infant death syndrome. Many infants move from position in which they are put to sleep. Br. Med. J. 1996; 313(7068):1333-1334.
- KNOBEL H., YANG W.S.: Sudden infant death syndrome among Chinese. Lancet 1994; 344:820.
- Li D.K.: The risk of sudden infants death. New Engl. J. Med. 1994; 330(1):63-64.
- LOGAN S., SPENCER N., BLACKBURN C.: Sudden infant death syndrome. Smoking is part of a causal chain. Br. Med. J. 1996; 313 (7068):1332-1333.
- MacFARLANE A.: Sudden infant death syndrome. More attention should have been paid to socioeconomic factors. Br. Med. J. 1996; 313(7068):1332.
- MARTHUR R., DOUGLAS N.J.: Relation between sudden infant death syndrome and adult sleep apnoea/hypopnea syndrome. Lancet 1994; 344(8925):819-820.
- RAMBAUD C., GUILLEMINAULT C., CAMPBELL P.E.: Definition of the sudden infant death syndrome. Br. Med. J. 1994; 308:1439.
- RUSNAC C.: Sindroame în pediatrie. Edit. Medicală, 1992, p. 325-343.

BOLI HEMATOLOGICE

A. Anemii

Constantin Arion, Bogdan Dinu

ERITROPOIEZA PRENATALĂ ȘI LA NOU-NĂSCUT

Hematopoieza prenatală

După situsul de desfășurare, hematopoieza prenatală parcurge trei etape: mezoblastică, hepatică și medulară.

Hematopoieza mezoblastică

Prima generație de celule hematopoietice este observată la embrion în zilele a 16-a – a 19-a de viață intrauterină, la nivelul unor cuiburi de celule mezenchimale localizate extraembrionar (în sacul vitelin). *Insulele sanguine* sunt compuse dintr-un strat extern de celule, care formează endoteliul vascular și un strat intern, care devin libere în timp ce se dezvoltă în lumenul vascular și se transformă în hemocitoblaști¹ și normoblaști primitivi, de aspect megalo-blastic și care conțin cantități variabile de hemoglobină. După vârsta de 6 săptămâni, producția de eritrocite la nivelul sacului embrionar și corionului începe să scadă, iar la 10-12 săptămâni diminuează marcat, deși persistă până în săptămâna a 19-a.

Hematopoieza hepatică

Debută la 5 săptămâni de viață intrauterină și persistă până la 40 săptămâni. Din luna a 3-a și

până în luna a 5-a, precursorii eritroizi constituie cca 50% din celulele nucleate hepatice; sunt prezenți, de asemenea, și precursori mieloidi și megacariocitari. Și alte organe își asumă – în această perioadă – o funcție hematopoietică. La sfârșitul lunii a 3-a de viață intrauterină (de la 10 săptămâni), *timusul* are un cortex bogat în limfocite și o medulară în care – pe lângă limfocite – se observă normoblaști și mieloblaști. Insule de normoblaști și megacariocite apar și în splină în săptămânile a 12-a – a 14-a. Limfopoieza debutează în splină, la scurtă durată, dând naștere pulpei albe. Limfocitele și celulele stem formează „noduli” limfatici, în a 12-a – a 14-a săptămână de viață intrauterină; aceștia cresc în volum și formează *limfoganglionii*. Insulele hematopoietice pot fi demonstrate și în rinichi.

Hematopoieza viscerală atinge un vârf în a 3-a – a 4-a săptămână de viață intrauterină și începe să regreseze în lunile a 6-a – a 7-a. La nou-născutul la termen, mai pot fi observate doar câteva eritrocite nucleate în viscere, deși persistența eritropoezei viscerale este notată într-o varietate de boli asociate cu stresul fetal cronic.

Faza medulară (mieloidă)

O activitate hematopoietică este evidențiată în oasele lungi cel mai devreme la 10 săptămâni de viață intrauterină, dar cea mai mare parte a scheletului nu preia această funcție înainte de finele săptămânii a 12-a. La 30 săptămâni sunt reprezentate toate liniile celulare, iar celularitatea medulară se apropie de 100%. Toate spațiile medulare sunt ocupate, de la

¹ Celulă nucleată, de talie mare, cu citoplasmă intens bazofilă; ar reprezenta celula stem embrionară.

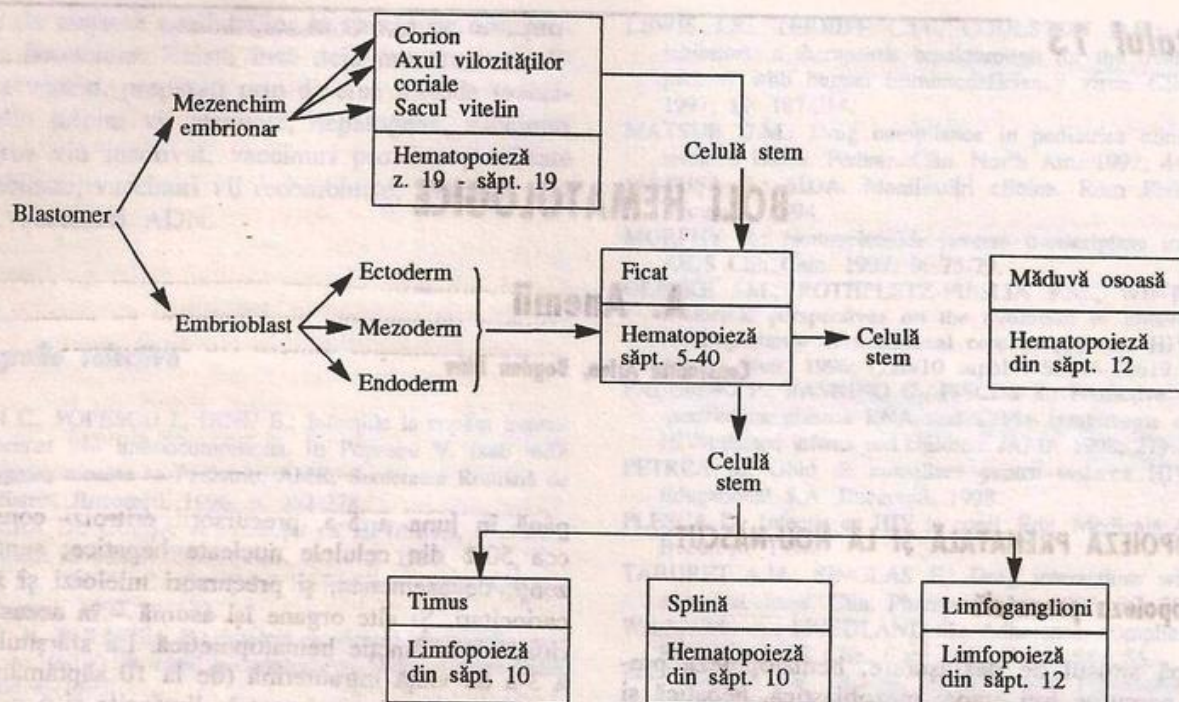


Fig. 13.1 – Traficul de celule stem hematopoietice și stadiile/sediile de hematopoieză prenatală (modificat după E. Kelemen și colab.: Atlas of Human Hematopoietic Development. Springer, Berlin, 1979).

această vârstă, de țesut hematopoietic, fătul și nou-născutul neavând spațiu medular de rezervă¹.

Celule capabile să dea naștere tuturor celulelor sanguine în condiții adecvate de cultură, ca și celule CFU², sunt prezente în sacul vitelin și în ficatul fetal. S-a emis ipoteza că celulele stem pluripotente migrează din situsuri extraembrionare în viscerele abdominale și, apoi, în măduva osoasă, probabil fiind atrase de condițiile tot mai favorabile de micromediu. Este posibil ca, atât factori legați de vârsta embrionului, precum și originea și migrarea celulelor stem să fie responsabile de modificările secvențiale care caracterizează hematopoieza intrauterină (fig. 13.1).

Eritronul și eritropoieza prenatală

Eritronul

Eritronul embrionar este compus din două generații distincte de eritrocite. Celulele produse pre-

¹ Aceasta explică persistența eritropoiezei hepatosplenice în anemiile hemolitice congenitale.

² CFU – colony forming unit, precursori ai tuturor liniilor celulare hematopoietice în culturi de țesuturi.

coce în cursul embriogenezei sunt megaloblastice și hipocrome. Deoarece se produc în spațiul intravas- cular, ele rămân nucleate pe toată durata vieții lor.

Apariția eritropoiezei normoblastice coincide cu deplasarea sitului major de hematopoieză în ficat, în săptămâna a 6-a i.u. Precursorii eritroblastici au, din acest moment, o talie mai mică și o structură reamintind-o pe aceea din viața extrauterină. Pe măsura creșterii vârstei gestaționale, concentrația de eritrocite circulante crește progresiv, în timp ce procentajul celulelor nucleate și al reticulocitelor scade progresiv. Concentrația hemoglobinei circulante crește de la 8 g/dl, la vârsta de 12 săptămâni, la 15 g/dl, la vârsta de 34 săptămâni. Reticulocitoza scade de la 80% la 10 săptămâni, la 3-10% la 34 săptămâni, iar VEM, HEM și diametrul eritrocitar scad progresiv. CHEM rămâne relativ constantă în perioada intrauterină.

Eritropoieza

Eritropoieza extraembrionară este modulată de interacțiunea între celule și – aparent – nu este influențată de eritropoietină. Fazele hepatică și medu- lară sunt caracterizate prin dependența crescândă față

de eritropoietină. Nivelurile de eritropoietină din sânge și urină cresc progresiv cu vârsta gestațională, atingând, la termen, valori care le depășesc pe acelea de la adult. Producția de eritropoietină – ca și în perioada postnatală – pare a fi legată de cantitățile de oxigen livrate țesuturilor fetale și nu de factori materni, exceptându-i pe aceia care interferă cu oxigenarea fetală (exemplu, hipoxia maternă).

Spre deosebire de situația postnatală, rinichiul fetal nu este sediul major al producției de eritropoietină; eritropoietina este produsă, în perioada fetală, la nivelul ficatului, glandele submaxilare putând fi un sediu secundar!

Celulele mari, cu aspect megaloblastic, produse la nivelul sacului vitelin, au o durată de viață scurtă; ele nu mai pot fi identificate la finele lunii a 3-a de viață intrauterină. Și în cazul eritrocitelor produse în stadii mai tardive, durata de supraviețuire este considerabil mai scurtă decât postnatal; $T/2$ al eritrocitelor, la prematur, este considerabil mai scăzut decât la nou-născutul la termen, la rândul său mai scurt decât la adult.

Hemoglobinele embrionare și fetale

Producția echilibrată a lanțurilor α și β este comună tuturor stadiilor eritropoiezei prenatale.

Prima hemoglobină sintetizată în cursul perioadei mezoblastice este compusă din 2 lanțuri zeta și 2 lanțuri epsilon și este numită *hemoglobina Gower 1* ($\xi_2\epsilon_2$). La foarte scurt timp, începe sinteza lanțurilor α și γ , și producția lanțurilor embrionare declină rapid; poate fi demonstrată existența *hemoglobinei Gower 2* ($\alpha_2\epsilon_2$) și a *hemoglobinei Portland* ($\xi_2\gamma_2$). Aceste hemoglobine embrionare au – ca și hemoglobina F – o afinitate mai mare pentru oxigen decât hemoglobina A (care predomină la adult), permițând extracția oxigenului din circulația maternă.

După săptămâna a 6-a de viață intrauterină, sinteza lanțurilor γ crește rapid, încât, la 13 săptămâni, HbF ($\alpha_2\gamma_2$) reprezintă 100 % din valoarea hemoglobinei circulante, iar hemoglobinele embrionare nu mai sunt detectate. Pe măsura creșterii fetale, se produce o scădere progresivă a sintezei lanțurilor γ și o creștere progresivă, echilibrată, a lanțurilor β .

Între 12 și 35 săptămâni i.u., proporția relativă a HbF scade, de la 100% la 85%, și apoi continuă să scadă cu un ritm de 3-4% pe săptămână, notân-

du-se o creștere corespunzătoare a HbA ($\alpha_2\beta_2$). Nivelul HbF la naștere este determinat – în parte – de vârsta gestațională.

Gena pentru sinteza lanțului globinic δ nu este activată decât tardiv în viața fetală; HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) este prezentă în cantități foarte mici în sângele din cordon și rămâne la concentrații mai mici de 3,3% ulterior.

Modificările sintezei hemoglobinei, în cursul dezvoltării intrauterine, sunt paralele cu stadiile eritropoiezei prenatale. Sinteza Hb embrionare apare a fi restricționată la perioada eritropoiezei mezoblastice; HbF este varianta majoră sintetizată în perioada eritropoiezei hepatice, în timp ce sinteza HbA apare în momentul următor de trecere spre eritropoieza medulară. Acest aspect este determinat mai degrabă de vârsta gestațională, decât de sediul eritropoiezei.

Este sigur, în prezent, că activarea secvențială a genelor structurale, care controlează sinteza lanțurilor globinice ϵ , γ , δ și β , urmează pozițiile acestora de pe cromozomul 11; genele 5' sunt exprimate predominant precoce în cursul dezvoltării, în timp ce genele 3' sunt complet exprimate doar în viața postnatală.

Schimbarea tipului de lanț globinic sintetizat predominant este programată genetic și relativ insensibilă la variabilele de mediu.

Statusul eritropoiezei la nou-născut

Valorile hematologice la nou-născut au o variabilitate considerabil mai mare în raport cu orice altă perioadă a vieții postnatale. Într-o anumită măsură, variațiile depind și de sediul de recoltare a sângelui¹, ca și de tehnicile de laborator. Mult mai importante sunt însă procesele de dezvoltare imediat pre- și postnatale. Vârsta gestațională și momentul clampării cordonului ombilical² sunt alte variabile care au un impact asupra tabloului hematologic la nou-născut.

¹ Hematocritul și valorile hemoglobinei circulante au valori mai mici cu 5-10% decât în sângele capilar; valorile se egalează la 3 luni postnatal. Diferența este și mai mare la prematur, la nou-născutul cu hipotensiune arterială, hipovolemie și acidoză.

² Ligatura tardivă a cordonului ombilical (la aproximativ 3 minute după expulzie) echivalează cu o „transfuzie” de cca 80 ml sânge!

Eritronul și valorile normale ale constantelor eritronului la nou-născut

Eritronul reflectă la naștere relativă hipoxie în care se află fătul. Cavitățile medulare sunt ocupate, în totalitate, de măduva eritroidă și de eritrocitele circulante, cu toate caracteristicile asociate eritropoiezei „de stres”: creșterea variabilității dimensiunilor și formei, macrocitoza, timpul de viață scurtat. Multe din caracteristicile eritronului la naștere sunt datorate numărului disproporționat de mare de eritrocite tinere.

Valorile normale ale constantelor eritronului la nou-născut sunt prezentate în tabelul 13.I.

TABELUL 13.I

VALORILE MEDII ALE CONSTANTELOR ERITRONULUI LA NOU-NĂSCUTUL LA TERMEN ÎN PRIMA SĂPTĂMÂNĂ DE VIAȚĂ EXTRAUTERINĂ (după J.N. Lunkens, 1993)

Constanta	Momentul determinării			
	Sângele cordonal	Ziua 1	Ziua a 3-a	Ziua a 7-a
Hemoglobina circulantă (g/dl)	16,8	19	18,5	17
Hematocritul (%)	53	58	55	54
VEM (fl)	106	107	99	98
HEM (pg)	34	35	33	33
CHEM (g/dl)	31,7	32	33	33
Reticulocitele (%)	5,3	4	3	0,5
Normoblaști în sângele periferic (nr/μl)	500	200	0,5	0

Morfologia eritrocitelor la nou-născut este caracterizată prin macrocitoză și poikilocitoză; sunt prezente eritrocite „în semn de tras la țintă” și eritrocite cu forme neregulate. La examenul microscopic cu contrast de fază se demonstrează o proporție crescută de stomatocite și un procent crescut de eritrocite cu vacuole citoplasmice (24%, față de valorile medii de la adult, de 2,4%). Aceste modificări s-ar datorita capacității crescute de endocitoză a eritrocitelor neonatale, ca și hipoperfuziei și hipofuncției splenice (aceasta din urmă explicând și procentajul crescut de siderocite – 3,16%, față de 0,09% la adult).

Eritrocinetică. Aprecierea duratei de viață a eritrocitelor întâmpină mari dificultăți tehnice la nou-născut; datele sugerează însă scăderea substanțială a $T/2$ la nou-născut, comparativ cu copilul mare și adultul. $T/2$ al eritrocitelor la nou-născutul la termen este de 60-80 zile (^{51}Cr) și 45-50 zile (^{59}Fe) și se

datorează unui factor intrinsec. Scurtarea duratei de viață, ca și creșterea masei de eritrocite constituie explicația ratelor crescute ale eritropoiezei neonatale (de 3-5 ori față de eritropoieza de la adult).

Particularitățile membranei eritrocitare. Proteinele de membrană nu demonstrează modificări notabile, cantitative sau calitative. Cantitatea și distribuția lipidelor de membrană diferă însă față de alte vârste. Valorile pentru lipide, fosfolipide și colesterol sunt crescute dincolo de ceea ce poate explica creșterea suprafeței eritrocitelor.

Distribuția fosfolipidelor este modificată (creșterea sfingomielinei și scăderea fosfatidilcolinei; creșterea fosfoinositolului, scăderea cantității de acizi grași nesaturați și creșterea acizilor grași saturați). Membrana eritocitară la nou-născut este mai puțin stabilă și capabilă de o mai mare reorganizare.

Expresia antigenelor de suprafață este diferită față de adult: antigenele A, B, S și Luther sunt prezente în cantități scăzute, iar antigenele Lewis sunt absente.

Deformabilitatea și proprietățile elastice ale eritrocitului sunt normale, dar pasajul lor prin filtrul cu pori mici este îngreunat (dificultăți la pasajul prin microcirculația splenică?).

Particularitățile metabolismului eritocitar. Există modificări notabile ale metabolismului eritocitar la nou-născut față de adult (tabelul 13.II); semnificația lor funcțională este mai puțin clară însă. De exemplu, activitatea enzimelor cheie pentru șuntul pentozelor este crescută; răspunsul la stimuli oxidanți este normal, iar cantitatea de glutatone redus este egală sau mai mare ca la adult. Totuși, eritrocitele neonatale demonstrează instabilitatea glutatonei redus, formarea de corpi Heinz, susceptibilitatea crescută la generarea de metemoglobină ca și la injuriile oxidative.

Hemoglobinele eritrocitare. Eritrocitele din sângele cordonal conțin 3 tipuri de hemoglobină: HbF, HbA și HbA₂. HbF constituie fracțiunea majoră (50-85%). HbA reprezintă doar 15-40%, în timp ce HbA₂ este prezentă doar ca urme, dar crește lent, atingând nivelurile de la adulți (2-3%) la 5 luni de viață extrauterină. Protoporfirina eritocitară liberă este crescută la naștere și rămâne la valori crescute în primele 6 luni de viață. Prematurii au niveluri mai crescute de HbF, ca și nou-născuții expuși hipoxiei intrauterine. HbF are o afinitate mai mare pentru oxigen decât HbA; curba de disociere a O₂ ajunge la valorile de la adult la vârsta de 4-6 luni.

TABELUL 13.11

CARACTERISTICILE METABOLICE ALE ERITROCITELOR NEONATALE (după J.N. Lukens, 1993)¹

Activități enzimatic crescute:

1. Hexokinaza
2. Aldolaza
3. Triozofosfat izomeraza
4. Fosfoglicerat mutaza
5. Piruvat kinaza
6. Lactic dehidrogenaza
7. Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza
8. 6-Fosfogluconat dehidrogenaza
9. Glutathion reductaza
10. Glioxilaza 1 și 2
11. Galactokinaza
12. Glucozo-1-fosfat uridil transferaza

Creșterea consumurilor de glucoză și galactoză

Creșterea nivelurilor ATP

Caracteristici metabolice distincte ale eritrocitelor neonatale

Calea Embden-Meyerhof

1. Creșterea activității fosfoglicerat kinazei, enolazei, glucozo-fosfat izomerazei și gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenazei

Șuntul pentozelor

1. Scăderea glutathion peroxidazei și glutathion sintetazei
2. Instabilitatea glutathionului

Metabolismul ATP și al fosfaților

1. Instabilitatea ATP
2. Scăderea preluării fosfaților și încorporarea mai lentă a acestora în ATP și 2,3-DPG (difosfoglicerat)

Enzimele nonglicolitice

1. Activitate scăzută: anhidraza carbonică, catalaza, colinesteraza, adenilat kinaza, fosforibozil transferaza, citocrom-b5 reductaza

¹ Explicate prin proporția crescută de eritrocite tinere la nivelul eritronului.

Particularitățile eritronului la prematuri. Diferențele constantelor eritrocitare la prematuri față de nou-născutul la termen demonstrează amploarea modificărilor din perioada fetală tardivă. Concentrația de Hb circulantă este de 14,5 g/dl la prematurul cu vârstă gestațională de 28 săptămâni, pentru a ajunge la 15 g/dl la 34 săptămâni și la 16,8 g/dl la 40 săptămâni. VEM este mai mare la prematur (115 fl în prima zi postnatal), iar numărul reticulocitelor este ușor crescut: 6-10%. Numărul eritrocitelor nucleate este crescut la 1000-1500/μl, în raport invers cu vârsta gestațională; eritroblastii dispar rapid din circulație. Variațiile de dimensiuni și formă ale eritrocitelor sunt mai mari decât la nou-născutul la termen; vacuolele citoplasmice sunt observate la cca 50% din eritrocite. T/2 al eritrocitelor

este considerabil mai scurt decât la nou-născutul la termen (cu ⁵¹Cr : 10-20 zile).

Modificările postnatale ale eritropoezei

Tranziția bruscă la mediul extrauterin, bogat în oxigen, are consecințe profunde asupra eritropoezei. Deși variabile, nivelurile eritropoietinei sunt, de obicei, mai mari la naștere decât la vârsta de adult; aceste niveluri crescute scad rapid în perioada neonatală imediată (clearance 50%, aproximativ 4 ore). La 24 ore postnatal, valorile sunt inferioare acelor de la adult, rămânând astfel și în prima lună de viață extrauterină. Scăderea eritropoietinei este urmată de scăderea numărului precursorilor eritrocitari în măduva osoasă și de scăderea reticulocitelor în sângele periferic. Durata de viață a eritrocitelor este mai mică la nou-născut decât la adult (cca 70-80 zile).

Scăderea producției de eritrocite postnatal și expansiunea volumului sanguin (legată de creșterea somatică accelerată) explică scăderea progresivă a nivelurilor hemoglobinei circulante, la valori medii de aproximativ 11 g/dl, la 2 luni de viață (nivelul inferior normal este – în acest moment – de 9 g/dl), aspect cunoscut ca o „anemie fiziologică” (a se vedea subcapitolul următor). Stabilizarea concentrațiilor hemoglobinei este anunțată de creșterea reticulocitelor la 4-6 săptămâni de viață extrauterină; hemoglobina circulantă crește, apoi, rapid la valori medii de 12,5 g/dl, rămânând astfel atât la sugar cât și la copil.

Valorile medii ale constantelor eritronului la nou-născutul la termen în săptămâna 1 de viață au fost prezentate în tabelul 13.1.

ANEMIA FIZIOLOGICĂ A SUGARULUI

Nou-născutul normal are – la naștere – valori mai mari ale hematocritului și hemoglobinei circulante decât copilul mai mare și adultul (vezi tabelul 13.1).

Din prima săptămână de viață, se înregistrează o scădere progresivă a valorilor hemoglobinei circulante, care continuă pe durata primelor 6-8 săptămâni; aceasta definește anemia fiziologică a sugarului. În momentele când aceasta atinge maximumul evoluției sale, hemoglobina circulantă scade (rareori) la valori sub 9 g/dl la nou-născutul la termen.

Mecanisme de producere. Anemia fiziologică a sugarului este considerată, în prezent, rezultatul adaptărilor la viața extrauterină. La producerea sa contribuie următorii factori:

- încetarea bruscă a eritropoiezei, când SaO_2 se apropie, postnatal, de 95%; nivelurile înalte de eritropoietină, înregistrate în viața fetală, scad la nou-născut la valori nedeterminabile;
- durata de viață mai redusă a eritrocitelor fetale, care se distrug într-un ritm accentuat postnatal;
- creșterea marcată a volumului sângelui circulant care acompaniază creșterea somatică intensă din primele 3 luni de viață.

Eritropoieza se reia atunci când nivelul hemoglobinei circulante scade la 9-12 g/dl, la 2-3 luni de viață.

La prematuri, fenomenul este exagerat: scăderea nivelului hemoglobinei circulante este mai mare și mai rapidă: valori de 7-9 g/dl se înregistrează la 3-6 săptămâni de viață extrauterină (se pot înregistra scăderi și mai mari la prematurii cu greutate foarte mică la naștere). Contribuie la aceasta incapacitatea prematurului de a produce cantități compensatorii de eritropoietină, precum și particularitățile transportului oxigenului la nivelul tisular.

Stările de hiperhemoliză congenitală, ca și deficiențele dietei (în special în acid folic și vitamina E) constituie condiții de agravare a anemiei fiziologice.

La prematuri, vitamina E are un rol foarte important în stabilitatea eritrocitelor. Frecvent, prematurii au depozite scăzute de vitamina E; de asemenea, stările de deficiență de vitamină E (cu niveluri serice mai mici de 0,5 mg/l în prima lună de viață) sunt frecvent întâlnite la acești nou-născuți. Dacă dieta prematurilor conține o cantitate crescută de acizi grași, polinesaturați și - în special - dacă primesc un supliment de fier¹, se instalează un tablou clinic caracteristic, constând în anemie hemolitică, trombocitoză, edeme și acantocitoză. Profilaxia acestor stări se realizează prin administrarea de vitamină E 5 mg/zi la prematurii cu greutate foarte mică la naștere, iar tratamentul constă în administrarea de 50 mg/zi vitamină E.

Tratament. Nu este, în general, indicat un tratament special, cu excepția asigurării aportului die-

tetic adecvat de nutrienți esențiali pentru hematopoieză normală (în special acidul folic și vitamina E).

Ocazional, când nivelurile hemoglobinei circulante scad la prematur sub 7 g/dl sau când există situații patologice asociate care necesită recoltarea unor mari cantități de sânge, în caz de asociere cu apnee recurentă sau lipsa progresiei ponderale, pot fi necesare mici transfuzii de masă eritocitară, pentru a crește valorile hemoglobinei la ≥ 9 g/dl (transfuziile de cantități mari de eritrocite pot întârzi evoluția favorabilă a anemiei fiziologice, exercitând un efect supresiv asupra eritropoiezei!). S-a propus administrarea de eritropoietină la prematurul cu greutate foarte mică la naștere.

DIAGNOSTICUL UNEI ANEMII ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

Definiția anemiilor. Perturbarea centrală în anemie este scăderea cantității de hemoglobină funcțională din circulație și, deci, a capacității sângelui de a transporta oxigenul. Alegerea concentrației hemoglobinei circulante drept criteriu pentru definirea anemiei este justificată de faptul că atât consecințele clinice ale anemiilor, cât și mobilizarea mecanismelor compensatorii depind de capacitatea sângelui de a transporta oxigenul.

Consecințele clinice ale anemiilor depind de modul de instalare, de gravitatea lor, precum și de capacitățile compensatorii ale organismului copilului.

În anemiile instalate acut - în special în cele post-hemoragice - manifestările cele mai grave sunt cele hemodinamice. Pierderile de sânge produc hipovolemie și chiar stări de șoc, când fluxul sanguin tisular scade sub un anumit nivel critic necesar desfășurării metabolismului celular. Hemolizele acute severe pot determina manifestări similare, prin mecanisme complexe.

În anemiile instalate lent și progresiv, hipovolemia lipsește; consecințele clinice sunt datorate hipoxiei tisulare, care - pe de o parte - determină perturbări funcționale celulare, iar - pe de altă parte - mobilizează mecanismele compensatorii. Manifestările clinice datorate efectelor hipoxiei și modificărilor compensatorii constituie sindromul anemic. Mecanismele compensatorii eritrocitare și sistemice (tabelul 13.III) izbutesc în anemiile ușoare și moderate să mențină aproape normală aprovizionarea

¹ Pentru acest motiv, formulele de lapte utilizate în alimentația prematurului nu trebuie să conțină concentrații de fier mai mari de 10-12 mg/dl.

cu oxigen a ţesuturilor şi – de aceea – aceste anemii sunt deseori asimptomatice; în anemiile severe, însă, compensarea hipoxiei tisulare este totdeauna doar parţială.

TABELUL 13.III

MECANISMELE DE COMPENSARE A UNEI ANEMII

Mecanisme eritrocitare	Mecanisme sistemice
– Creşterea nivelurilor 2,3-difosfogliceratului eritrocitar	– Şuntarea sângelui din teritoriul splanhnic, mobilizarea în circulaţie a eritrocitelor din depozitele splenice
– Modificarea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen	– Creşterea debitului cardiac de repaus la valori ale hemoglobinei circulante mai mici de 7 g/dl; stare circulatorie hiperdinamică;
– Cedare crescută de oxigen la nivelul ţesuturilor	– Creşterea producţiei renale de eritropoietină
	– Hiperplazie eritroblastică la nivelul măduvei osoase, producere crescută de eritrocite, eliberare crescută de eritrocite imature (reticulocite) în periferie

Clasificarea anemiilor. Se face pe baza unor criterii diverse, inegale ca importanţă.

Clasificarea morfologică se bazează pe calculul indicilor eritrocitari (tabelul 13.IV) şi al aspectului morfologic al hematiilor în frotiul de sânge periferic. Conform acestei clasificări se disting:

A. Anemiile macrocitare (exemplu, anemiile prin deficit de foliaţi şi/sau vitamina B₁₂).

B. Anemiile hipocrome microcitare (exemplu, anemiile prin carenţă de fier şi sindroamele talasemice);

C. Anemiile normocrome normocitare (exemplu, anemia posthemoragică acută, anemiile hemolitice).

Clasificarea fiziopatologică se bazează pe mecanismele de producere a anemiilor, la care – dacă este posibil – se adaugă cauza determinantă şi este cea mai utilă pentru practică.

Anemiile sunt rezultatul ruperii echilibrului dinamic între producerea şi distrugerea eritrocitelor (diminuarea eritropoezei, creşterea distrugerii sau pierderilor eritrocitare) sau asocierea acestor mecanisme patologice dominante. Se disting astfel:

A. *Anemiile prin scăderea producerii de eritrocite („anemii centrale“).* Sunt datorate incapacităţii măduvei osoase de a elibera în circulaţie cantităţi suficiente de eritrocite pentru a înlocui pierderile

TABELUL 13.IV

INDICII ERITROCITARI ŞI SEMNIFICAŢIA ACESTORA PENTRU DIAGNOSTICUL ANEMIILOR LA COPIL (după Ph. Lanzkowsky, 1980)

Indicele	Formula de calcul	Valorile normale
Volumul eritrocitar mediu (VEM)	$\frac{Ht (\%) \times 10}{Nr. hematii (mil/\mu l)}$	$90 \pm 7 \mu m^3 (fl)$
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM)	$\frac{Hb (g/dl) \times 10}{Nr. hematii (mil/\mu l)}$	$30 \pm 3 pg$
Concentraţia de hemoglobină eritrocitară medie (CHEM)	$\frac{Hb (g/dl)}{Ht (\%)} \times 100$	$33 \pm 2\%$

Tipul de eritrocit	VEM (fl)	CHEM (%)	Tipul etiologic de anemie
Macrocit	> 94	N	Anemie prin deficit de foliaţi sau vitamină B ₁₂
Normocit	80 - 94	N	Anemie posthemoragică
Microcit	< 80	N	Unele anemii hemolitice (ex. sferocitoza ereditară)
Microcit hipocrom	< 80	< 30	Anemie prin carenţă de fier. Sindroamele talasemice

sau distrugerile fiziologice ale acestora (anemii prin insuficienţă medulară).

Insuficienţa medulară poate fi consecinţa tulburărilor de proliferare mitotică sau a tulburărilor de maturare şi diferenţiere în seria eritroblastică.

I. *Anemiile prin tulburări ale proliferării mitotice* (insuficienţe medulare cantitative) sunt expresia reducerii numerice a populaţiei de eritroblaşti (anemii eritroblastopenice). Deficitul acestora poate fi rezultatul afectării celulelor stem pluripotente (aplazii medulare) sau al afectării celulelor orientate spre eritropoeză (eritroblastopenii). Diferenţa majoră între aceste două tipuri de perturbare a eritropoezei este obţinută prin studiul consecinţelor periferice: alterările celulelor stem nediferenţiate producând pancitopenie, iar alterările celulelor orientate spre eritropoeză – anemie izolată.

II. *Anemiile prin tulburări ale maturăţii şi diferenţierii* (insuficienţele medulare calitative) se datorează:

- reducerii sintezei de acizi nucleici, secundară carenţei de factori esenţiali pentru eritropoeză (vitamina B₁₂, acidul folic) sau altor perturbări metabolice care afectează turnover-ul acizilor nucleici;
- blocării maturăţii eritroblastice consecutiv tulburărilor metabolismului fierului, care conduc la

anemii sideropenice, microcitare și hipocrome (carența aportului de fier, perturbarea absorbției intestinale sau a mecanismelor de transport al fierului, pierderile crescute de fier, ca în sângerările cronice, sechestrarea fierului în celulele reticuloendoteliale);

– distrugerii intramedulare de eritroblăști, cu aspectul de eritropoieză inefficientă, ca în anemiile diseriropoietice congenitale și eritropoieza imperfectă;

– anomaliilor ereditare ale metabolismului porfirinelor (porfirie eritropoietică congenitală, în care există perturbarea sintezei hemului și distrugere crescută a eritroblastilor la nivelul măduvei osoase).

B. Anemiile prin pierderi crescute de eritrocite sau prin hemoliză patologică („anemii periferice“). În ambele situații, măduva osoasă reacționează prin accentuarea eritropoiei, iar anemia se instalează doar în condițiile în care este depășită capacitatea maximă regenerativă medulară (de 6-8 ori superioară ratei eritropoiei normale).

Pierderile de eritrocite superioare capacității medulare de regenerare se produc prin hemoragii acute mari și mijlocii (anemii posthemoragice acute, în general anemii normocitice, normocrome și hiperregenerative).

Anemiile hemolitice sunt expresia scurtării duratei de viață a eritrocitelor, din cauza creșterii ratei hemolizei, datorată fie defectelor intraeritrocitare (anomalii de sinteză a hemoglobinei, anomalii ale enzimelor eritrocitare, prezența hemoglobinelor anormale, anomalii ale membranei eritrocitare), fie acțiunii unor factori extracorporali (substanțe chimice și medicamentoase, bacterii sau paraziți intracelulari, traumatisme mecanice sau termice, izo-, allo- și auto-anticorpi față de antigenele eritrocitare).

Clasificarea etiopatogenică a anemiilor copilului este prezentată în tabelul 13.V.

TABELUL 13.V

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A ANEMIILOR

I. Anemii prin scăderea producției de eritrocite („anemii centrale“)

A. Anemii prin alterări ale celulelor stem pluripotente din măduva osoasă („aplazii medulare“)

1. Secundare: a. Acțiunii agenților chimici și medicamentelor
b. Acțiunii radiațiilor ionizante
c. Infecțiilor
d. Mecanismelor autoimune
e. Perturbării micromediului medular
f. Rejetului greșit de celule stem incompatibile

2. Idiopatice: a. Constituționale (ex. anemia Fanconi, sindromul Zinsser-Engman-Cole ș.a.)
b. Dobândite

B. Anemii prin înlocuirea măduvei osoase hematopoietice prin țesut fibros, țesut grăos, blasti leucemici, metastaze tumorale („anemii mielofizice“)

- a. Osteopetroză
- b. Mieloscleroză
- c. Leucemii acute
- d. Limfoame
- e. Metastaze (neuroblastom și alte tumori)

C. Anemii prin alterarea celulelor stem orientate spre eritropoieză („eritroblastopenii“)

1. Constituționale (ex. sindromul Blackfan-Diamond)
2. Dobândite (ex. eritroblastopenia tranzitorie, anemia din insuficiența renală cronică, din unele endocrinopatii ș.a.)

D. Anemii prin tulburarea maturității și diferențierii eritroblastilor („insuficiențe medulare calitative“)

1. Anemii prin scăderea sintezei de ADN (anemii megaloblastice)
 - a. Deficite de foliați și/sau vitamina B₁₂
 - b. Anomalii congenitale ale metabolismului purinelor
2. Anemii prin blocarea sintezei de hemoglobină secundară tulburării metabolismului fierului
 - a. Carența marțială de aport
 - b. Pierderile cronice de sânge
 - c. Perturbarea absorbției și transportului fierului
 - d. Sechestrarea fierului în celulele reticuloendoteliale (anemiile din infecții/inflamații cronice, neoplazii)
 - e. Perturbarea utilizării fierului și blocarea acestuia în sideroblasti (anemiile sideroblastice și sideroacretice, congenitale și dobândite)
3. Anemii prin blocarea sintezei de hemoglobină secundară perturbării metabolismului hemului
 - a. Porfirie hematopoietică ereditară
 - b. Saturnismul
4. Anemii prin distrugerea intramedulară a eritroblastilor
 - a. Anemiile diseriropoietice congenitale
 - b. Eritropoieza imperfectă

II. Anemii prin pierderi/distrugerii crescute de eritrocite („anemii periferice“)

A. Anemia acută posthemoragică

B. Anemii hemolitice corpusculare

1. Prin anomalii de sinteză a hemoglobinei
 - a. Cantitative (sindroamele talasemice)
 - b. Calitative (ex. drepanocitoza)
2. Prin anomalii ale membranei eritrocitare
 - a. Sferocitoza ereditară
 - b. Eliptocitoza ereditară
 - c. Stomatocitoza
 - d. Piroptocitoza
 - e. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
 - f. Deficitele congenitale sau secundare de sinteză a β-lipoproteinelor
3. Prin anomalii enzimatice ereditare
 - a. Deficitul enzimelor glicolitice (ex. deficitul de piruvat kinază)
 - b. Deficitul enzimelor șuntului pentozelor (ex. deficitul de G6PD)
 - c. Deficitele enzimelor ce intervin în metabolismul glutatoniului

C. Anemii hemolitice extracorporeale

1. Prin mecanisme nonimunologice

- Prin acțiunea unor substanțe chimice sau medicamentoase
- Infecțioase (bacterii, paraziți, virusuri)
- Traumatisme mecanice (ex. proteze valvulare, hemodializă)
- Traume fizice (ex. arsuri)
- Anemii microangiopatice (ex. sindromul hemolitic-uremic)

2. Prin mecanisme imunologice

- Prin anticorpi naturali (transfuzii de sânge incompatibil)
- Prin izoanticorpi (boala hemolitică a nou-născutului, accidente hemolitice în caz de transfuzii cu sânge O(I) la copii cu grupul sanguin A(II))
- Prin autoanticorpi (anemii hemolitice autoimune)

Abordarea diagnostică a copilului anemic:

• **Motivele prezentării la medic.** Depind de severitatea și ritmul de instalare al anemiei (acut sau cronic), ca și de boala de bază care a determinat anemia.

Anemiile ușoare (cu valori ale hemoglobinei circulante de 9-10 g/dl) sunt asimptomatice în repaus sau la eforturi de intensitate medie, doar la eforturi mari putând fi notate fatigabilitate, dispnee și pal-pitații.

Anemiile severe (cu valori ale hemoglobinei circulante sub 7 g/dl) sunt, în schimb, simptomatice și în repaus sau la eforturi minime: pal-pitații, somnolență, cefalee, vertij, tendință la lipotimii (accentuată de ortostatism), iritabilitate, tulburări ale somnului sau ale capacității de concentrare, scăderea randamentului școlar, disconfort la expunerea la frig, anorexie; la fete în perioada pubertară sunt frecvente și tulburările menstruale – amenoree și menoragii.

• **Suspiciunea clinică de anemie.** Este stabilită, în principal, prin decelarea palorii tegumentelor și mucoaselor vizibile (conjunctivale, jugale, palatine), semn însă nespecific. Asocierea unor modificări cardiovasculare (tahicardie, puls amplu, impulsuni precordiale hiperdinamice, creșterea tensiunii arteriale diferențiale, suflul „anemic” în focarul pulmonarei sau pluri-orificiale) crește gradul de suspiciune.

• **Anamneza.** Are ca elemente discriminatorii pentru diagnosticul etiologic al anemiilor copilului:

- vârsta copilului (tabelul 13.VI);
- apartenența etnică (unele anomalii de sinteză ale hemoglobinei și deficiente enzimice eritrocitare având o frecvență crescută în anumite grupuri etnice);

TABELUL 13.VI

FRECVENȚA DIFERITELOR TIPURI DE ANEMII ÎN RAPORT CU VÂRSTA COPILULUI LA DEBUT

Tipul anemiei	Vârsta copilului				
	0-7 zile	1 săptăm.-3 luni	3-24 luni	2-6 ani	> 6 ani
Anemie prin deficit de fier	-	-	++++	+	-
Anemie prin eritroblastopenie	±	++++	-	-	-
Anemie aplastică	-	-	±	+	+
Anemie secundară infiltrării măduvei osoase (leucemii, limfoame, metastaze tumorale ș.a.)	-	±	++	++++	++++
Anemie diseritropoietică	-	-	++	++	++
Anemie posthemoragică	+++	+	++	++	++
Anemie hemolitică	++++	+++	++	+	+

Scala de evaluare: ++++ = foarte frecventă

+++ = frecventă

++ = destul de frecventă

+ = rară

± = ocazională.

– anamneza familială de boli hematologice;

– ancheta nutrițională;

– prezența icterului;

– infecțiile în antecedentele apropiate;

– pierderile sanguine.

• **Examenul fizic.** Trebuie să răspundă la întrebarea dacă anemia este expresia afectării izolate a seriei eritroblastice sau este legată de o afecțiune ce interesează global hematopoieza la nivelul măduvei osoase. În acest ultim sens, asocierea manifestărilor hemoragice, a organomegaliei (adenopatii, hepatosplenomegalie) și a altor semne de infiltrație medulară (exemplu, durerile osoase) constituie indicații prețioase. De asemenea, examenul fizic trebuie să culeagă toate datele relevante pentru stabilirea etiologiei anemiei (tabelul 13.VII).

• **Examenul de laborator și paraclinice.** Etapele diagnosticului de laborator și paraclinic la copilul anemic trebuie să parcurgă o succesiune ordonată, logică.

– **Confirmarea de laborator a suspiciunii clinice de anemie** se realizează prin determinarea concentrației hemoglobinei în sângele periferic și raportarea

TABELUL 13.VII

**VALOAREA UNOR DATE CLINICE PENTRU
DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL ANEMIILOR
LA COPIL**

<i>Datele furnizate de examenul clinic</i>	<i>Anemie prin perturbarea producerii de eritrocite</i>	<i>Anemie prin pierdere / distrugere periferică crescută de eritrocite</i>
<i>Anamneza</i>		
Factorul etnic	-	+
Anamneza familială de anemie	±	+
Deficite nutriționale	+	-
Boli sistemice asociate (infecții, inflamații cronice)	+	-
<i>Examenul fizic</i>		
Icter	-	+
Splenomegalie	+	+
Hepatomegalie	+	+
Purpură, echimoze	±	-
Adenopatii	+	±

Scala de evaluare: + = prezentă
± = poate fi prezentă
- = absentă

acesteia la valorile normale pentru vârsta și sexul copilului.

- *Stabilirea afectării izolate a liniei eritroblastice sau a interesării globale a hematopoiezei*: prezența concomitentă a trombocitopeniei și leucopeniei, prezența celulelor blastice și a altor celule anormale în frotiul de sânge periferic constituie indicații de afectare globală a hematopoiezei la nivelul măduvei osoase.

- *Stabilirea mecanismului de producere a anemiei*: diferențierea între anemiile prin deficit al eritropoiezei și acelea produse prin pierdere/distrugeri crescute de eritrocite se bazează pe determinarea numărului de reticulocite în sângele periferic. Numărul de reticulocite crescut se notează în anemiile hemolitice, în anemiile posthemoragice ca și în răspunsul la terapia de corectare a unei anemii prin insuficiența de producere medulară de eritrocite. Numărul scăzut al reticulocitelor este o indicație în sensul unei anemii prin insuficiență de producere medulară. Anemiile mielofizice au număr scăzut sau ușor crescut de reticulocite, semnalând - alături de prezența eritroblastilor în sângele periferic - prezența focarelor de hematopoieză extramedulară.

- *Stabilirea etiologiei anemiilor*: unele indicații privind etiologia anemiilor pot fi obținute din examenul morfologic al sângelui periferic (tabelul 13.VIII).

TABELUL 13.VIII

**VALOAREA EXAMENULUI MORFOLOGIC
AL SÂNGELUI PERIFERIC PENTRU DIAGNOSTICUL
ETIOLOGIC AL ANEMIILOR LA COPIL**

<i>Caracteristica morfologică a eritrocitelor</i>	<i>Etiologia anemiilor</i>
Microcite hipocrome	Anemia prin carență de fier Sindroamele talasemice Anemiile prin perturbarea sintezei hemului
Macroците	Deficitul de foliați Deficitul de vitamina B ₁₂
Normocite normocrome	Anemia posthemoragică acută Anemia din infecțiile/inflamațiile cronice (boli inflamatorii ale țesutului conjunctiv) Anemiile prin infiltrarea măduvei osoase cu celule neoplazice Anemiile aplastice
Aspecte morfologice specifice	Anemia sferocitară ereditară Anemiile hemolitice autoimune
Microsferocite	
Ovalocitoza	Ovalocitoza ereditară
Drepanocite (test de sicklizare!)	Hemoglobinosa S
Acantocite	Picnociroza infantilă A-β-lipoproteinemia Arsuri Anemia din bolile hepatice cronice
Schizocite	Anemia hemolitică microangiopatică (CID, sindrom hemolitic-uremic, purpura trombocitopenică trombocitică)
Prezența corpiilor Heinz	Deficitul eritrocitar de G6PD

Examenul măduvei osoase are o valoare deosebită în orientarea diagnosticului etiologic al unei anemii la copil. Sunt urmărite în special:

- Evaluarea cantitativă și calitativă a precursorilor eritrocitari (hiperplazia eritroblastică este întâlnită în anemiile hemolitice, anemia posthemoragică și anemiile cu eritropoieză inefficientă, în timp ce hipoplazia seriei eritroblastice se observă în anemiile din infecții și în proliferările neoplazice limfoblastice sau ale celulelor mieloide). Morfologia anormală a precursorilor eritrocitari este indicatoare pentru anemiile megaloblastice și anemiile disritropoietice congenitale.

- Infiltrația măduvei osoase cu celule anormale (blaști leucemici, metastaze tumorale, celule de tezurizare).

- Evaluarea depozitelor de fier medulare

Studiile de laborator și paraclinice, specifice pentru confirmarea diagnosticului etiologic, completează obligatoriu investigația copilului cu anemie; ele vor fi prezentate, în detaliu, în capitolele ulterioare. Prezentăm doar o listă orientativă de investigații, în raport cu etiologia prezumtivă, în tabelul 13.IX.

TABELUL 13.IX

EXAMENELE PARACLINICE SPECIFICE PENTRU CONFIRMAREA DIAGNOSTICULUI ETIOLOGIC AL UNEI ANEMII

1. *Anemie prin carență marțială:*
 - Testele pentru depistarea hemoragiilor oculte
 - Sideremia
 - Capacitatea totală și latentă de fixare a fierului
 - Nivelurile serice ale feritinei
 - Examenul sideroblaștilor în măduva osoasă
 - Studii radiologice gastrointestinale/endoscopie digestivă
 - Radiografia pulmonară
 - Examele de spută pentru siderinofage
2. *Anemie prin carență de vitamină B₁₂ sau acid folic:*
 - Examenul morfologic al măduvei osoase
 - Nivelurile serice ale vitaminei B₁₂
 - Nivelurile foliaților serici/eritrocitari
 - Tubajul gastric (chimism, proba la histamină)
 - Testele de absorbție a vitaminei B₁₂ marcate radioactiv
3. *Anemie hemolitică corpusculară:*
 - Prin defecte ale membranei eritrocitare
 - Examenul morfologic al frotiului de sânge periferic
 - Testul de fragilitate osmotică
 - Testele de autohemoliză
 - Prin anomalii cantitative/calitative de sinteză a hemoglobinei
 - Examenul morfologic al frotiului de sânge periferic
 - Determinarea hemoglobinei alcalirezistente
 - Electroforeza hemoglobinei
 - Testul de sicklizare
 - Testul de stabilitate termică
 - Prin anomalii ale enzimelor eritrocitare
 - Examenul morfologic al frotiului de sânge periferic (prezența corpiilor Heinz)
 - Testul de autohemoliză
 - Determinarea activității enzimelor eritrocitare
4. *Anemie hemolitică extracorporeală:*
 - Testul Coombs
 - Testul de liză a eritrocitelor în mediu acid
 - Testul de liză în prezența dextrozei
 - Prezența hemolizinelor bifazice (Donath-Landsteiner)
 - Anticorpii antinucleari
5. *Anemie aplastică*
 - Examenul morfologic al măduvei osoase (aspirat, biopsie)
 - Studiul radiologic al scheletului
 - Studii citogenetice
 - Culturi de celule (CFU, BFU-E)¹

¹ BFU - burst forming units-erythroid (precursori eritroizi mai puțin diferențiați decât CFU, în culturi de țesuturi).

Algoritmul diagnostic în anemiile copilului.
Este înfățișat în figura 13.2.

ANEMII MEGALOBLASTICE

Sunt caracterizate prin anomalii morfologice și de maturare ale eritrocitelor. Celulele seriei eritroide, în toate stadiile de maturare, demonstrează talie mare sau gigantă (macrocite/megalocite, megaloblaști), asincronism de maturare nucleocitoplasmatică¹, dispersarea fină a cromatinei nucleare ș.a. Modificări de maturare similare pot fi întâlnite și la nivelul celulelor seriei medulare.

Etiologie. Este prezentată în tabelul 13.X.

TABELUL 13.X

ETIOLOGIA ANEMIILOR MEGALOBLASTICE LA COPIL

1. *Anemii megaloblastice prin deficit de foliați*
 - 1.1. Anomalii congenitale ale metabolismului foliaților, privind absorbția, transportul sau utilizarea acestora
 - 1.2. Enteropatii (reducerea activității poliglutammat deconjugazei)
 - Celiachia
 - Sprue tropical
 - Boala Crohn
 - Boala Whipple
 - Sindromul de intestin iradiat
 - Fistulele enteroenterice
 - 1.3. Creșterea necesarului de foliați
 - Anemii hemolitice cronice
 - Tratamente medicamentoase (anticonvulsivante - fenitoină, primidonă, fenobarbital, antifoliați)
 - Dermatoze
 - Hipertiroidism
 - Hemodializă/dializă peritoneală
 - 1.4. Carența de aport
 - Copilul mamei carente
 - Prematuritate
2. *Anemii megaloblastice prin deficit de vitamină B₁₂*
 - 2.1. Anomalii congenitale ale metabolismului vitaminei B₁₂
 - Deficite congenitale sau anomalia funcțională a factorului intrinsec
 - Sindromul Immerslund-Grasbeck
 - Deficitul congenital de transcobalamină II
 - Tulburarea utilizării intracelulare a vitaminei B₁₂
 - 2.2. *Afecțiuni digestive*
 - Gastrice: boala Biermer, gastrită, aclorhidrie, gastrectomie, insuficiență secretorie de pepsină
 - Intestinale (resecția intestinului subțire, celiachia, sprue tropical, boala Crohn, boala Whipple, tuberculoza intestinală, sindromul intestinului iradiat, staza cu poluare bacteriană*, botriocefaloza, administrarea de colchicină)

¹ Megaloblaști au o proporție relativ crescută de ARN în comparație cu conținutul de ADN celular.

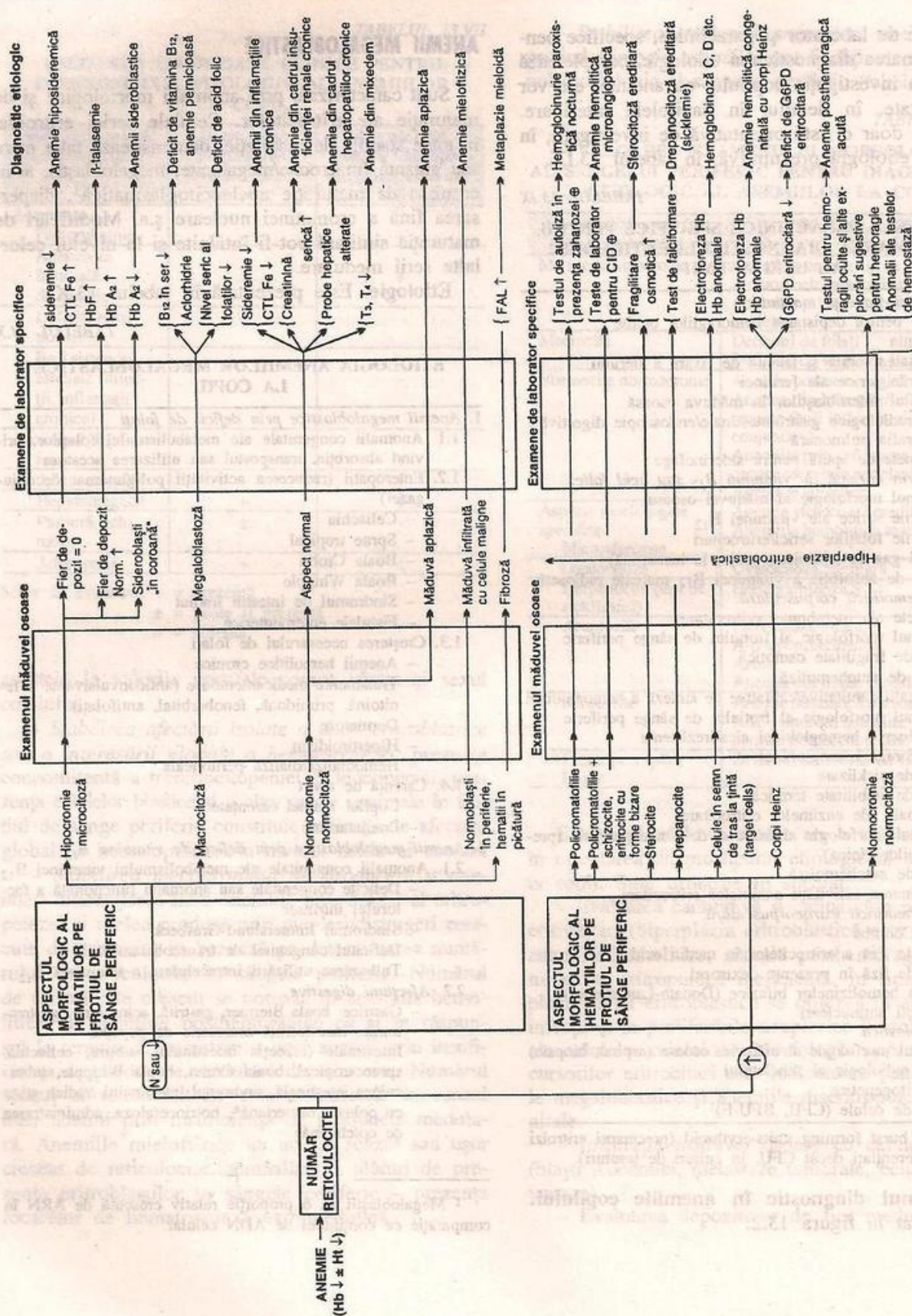


Fig. 13.2 – Algoritm diagnostic în cazul unei anemii (modificat după H. Franklin Bunn, 1980). CTL Fe, capacitatea totală de legare a fierului. FAL, fosfatază alcalină leucocitară. CID, coagulare intravasculară diseminată.

TABELUL 13.X (continuare)

2.3. Carența de aport

- Nou-născutul mamei strict vegetariene
- Regim vegetarian

3. Alte cauze de megaloblastoză

- Sindromul Pearson
- Carențe vitaminice: anemia tiamino-sensibilă, anemia piridoxin-dependentă
- Anomalii de sinteză ale bazelor purinice sau pirimidinice
 - Congenitale: aciduria orotică, sindromul Lesch-Nyhan
 - Câștigate: mielodisplazia de cauză medicamentoasă (chimioterapice ca metotrexatul și 6-mercaptapurina, pirimetamina, TMP/SMX ș.a.)

* Se realizează consumul complexului vitamină B₁₂ - factor intrinsec (diverticuli, duplicație intestinală), competiție la absorbția complexului.

Fiziopatologie. Cauzele cele mai importante ale anemiilor megaloblastice (carența de foliați sau de vitamina B₁₂ - cofactori importanți în sinteza acizilor nucleici, anomaliiile metabolismului foliaților sau vitaminei B₁₂) produc perturbarea sintezei ADN. Consecutiv, se realizează o încetinire a ciclului celular (prelungirea fazei S) și scăderea numărului de mitoze la nivelul precursorilor medulari ai celulelor sanguine. Consecințele sunt următoarele:

- la nivelul seriei eritropoietice: macrocitoza, megaloblastoză și asincronism de maturare nucleocitoplasmatică;
- la nivelul seriei granulocitare: neutropenie cu hipersegmentarea nucleului;
- la nivelul seriei trombocitare: trombocitopenie.

De asemenea, sunt afectate țesuturile extramedulare cu ritm rapid de reînnoire celulară și în special mucoasa digestivă.

Metabolismul normal al foliaților și al vitaminei B₁₂:

1. **Metabolismul acidului folic.** Aportul nutrițional trebuie să asigure integral necesarul organismului. RDR¹ este - la sugar - de 30-65 μg/zi (3-4 μg/kg/zi), iar la copilul mai mare de 40 μg/1000 kcal. Acidul folic de aport se găsește sub formă conjugată, de poliglutamați. Sursele dietetice sunt reprezentate de: ficat (294 μg/100 g substanță uscată), legume verzi (spanacul conține 75 μg/100 g), brânzeturi (14 μg/100 g) și fructe (bananele cu un conținut de 9 μg/100 g).

După ingestie, deconjugarea poliglutamaților alimentari se produce în jejun; sub formă de monoconjugată, foliații se absorb în ileon. Eficiența absorbției este de aproximativ 50% și se realizează sub acțiunea unui transportor specific (FABP - folic acid binding protein).

Transportul în sânge după absorbție este mediat de un transportor seric (o globulină, dar și β-lipoproteinele) până la nivelul celulelor. Cantitățile superioare nevoilor metabolice ale organismului se depozitează în ficat; depozitele hepatice sunt reduse la om (de ordinul a 5-10 mg) și rapid epuizabile.

La nivel celular, foliații - în prezența vitaminei B₁₂ și a acidului ascorbic - sunt transformați în tetrahidrofoliați, care participă la sinteza ADN.

Cantitățile de acid folic prezente în intestin participă - parțial - la constituirea depozitelor, printr-un ciclu enterohepatic.

Particularitățile metabolismului foliaților la copil:

- Necesarul de acid folic al fătului este acoperit în mod adecvat, chiar în condițiile carenței materne (concentrațiile de acid folic în sângele din cordonul ombilical sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât acelea din sângele matern).

- Necesarul de foliați - raportat la greutatea corporală - este de 10 ori mai mare decât la adulți, iar depozitele sunt reduse.

- În condițiile alimentației exclusiv lactate, aportul alimentar este sărac; laptele de vacă conține 35-45 μg/l, iar în preparatele dietetice de lapte realizate prin fierbere, conținutul de foliați este redus la jumătate.

În preparatele de lapte praf obținute prin procedeul de evaporare, conținutul de foliați este mai mic de 20 μg/l.

În mod deosebit, o sursă săracă de foliați o constituie laptele de capră (sub 10 μg/l).

În laptele matern, conținutul de foliați este de 35-45 μg/l, dar biodisponibilitatea acestora este superioară; nou-născuții și sugarii alimentați natural nu au risc de dezvoltare a deficitului nutrițional. Formulele moderne de lapte pentru sugari - adaptate și parțial adaptate - au un conținut corespunzător de foliați, iar prezența concomitentă a acidului ascorbic scade pierderile la preparare.

- Nivelurile serice ale foliaților la naștere sunt comparabile cu acelea de la adult; ele scad sub valorile medii ale adultului în perioada 4/7 luni-1 an. După un an, nivelurile cresc progresiv, reajungând la valorile de la adult. La prematuri, nivelurile de foliați scad mai rapid postnatal decât la nou-născutul la termen, în special în primul trimestru de viață. Prematurii, nou-născuții și sugarii cu greutate mică la naștere necesită aporturi suplimentare de foliați pentru compensarea nevoilor crescute datorate creșterii somatice rapide, în special până ce diversificarea alimentației asigură un aport nutrițional adecvat.

- Diareea trenantă sau recidivantă facilitează apariția deficitului de foliați prin interferența în procesul de deconjugare al poliglutamaților alimentari, ca și prin anihilarea circuitului enterohepatic al foliaților (pierdere excesivă în scaun).

2. **Metabolismul vitaminei B₁₂.** RDR este de 1-5 μg/zi; aportul zilnic mediu de vitamina B₁₂ este de 0,1-1 μg/zi. Sursele alimentare sunt: ficatul (116 μg/100 g substanță uscată), oul (3 μg/100 g), carnea (2 μg/100 g) și brânzeturile (2 μg/100 g). Laptele matern oferă sugarului aproximativ 0,3 μg vitamină B₁₂/24 ore, exceptând cazul mamelor strict vegetariene. Hidroxicobalamina este singura formă activă din punct de vedere biologic.

La nivel gastric, se formează complexul vitamina B₁₂ - factor intrinsec (FI), acesta din urmă fiind o mucoproteină secretată de celulele parietale gastrice; complexul este important pentru absorbția vitaminei B₁₂.

Absorbția complexului vitamina B₁₂-FI se face în ileonul distal, unde el se fixează la nivelul unui receptor specific al membranei enterocitului; eficacitatea absorbției este de aproximativ 10-20%. Excreția fecală a vitaminei B₁₂ este de cca 4-25 μg/zi.

După absorbție, vitamina B₁₂ circulă în plasmă legată de o proteină transportoare (transcobalamina II - TCII). Astfel,

¹ RDR - rația dietetică recomandată.

ajunge la țesuturi unde își exercită funcțiile metabolice specifice. Vitamina B₁₂ este o coenzimă necesară formării 5-metil-tetrahidrofolatului; în acest fel, vitamina B₁₂ este implicată în sinteza nucleotidelor purinice și – deci – a ADN.

Cantitățile de vitamina B₁₂ care depășesc necesarul fiziologic sunt depozitate hepatic (rezervele hepatice sunt de ordinul a cca 2 000-5 000 μg; depozitele neonatale sunt – în general – suficiente până la vârsta de 1 an). De la nivelul depozitelor hepatice, vitamina B₁₂ este transportată de TCI la locurile acțiunii electiv (măduva osoasă).

Eliminările urinare sunt reduse (aproximativ 0,28 μg/zi).

Anemia prin deficit de foliați (anemia megaloblastică a sugarului)

Factorii precipitanți ai carenței de foliați sunt infecțiile, diareea cronică/recidivantă și perioadele de creștere rapidă. Anemia prin deficit de foliați acompaniază, obișnuit, malnutriția protein-energetică sau malnutriția proteică.

Clinic, debutul se produce la vârsta de 4-7 luni; la prematuri, anemia se poate manifesta în primul trimestru de viață.

Tabloul clinic este dominat de semnele de anemie severă, instalată progresiv. Alte manifestări ale carenței de foliați sunt: febra de cauză neprecizată, iritabilitatea, afectarea creșterii somatice, diareea. În cazurile severe, pot exista manifestări hemoragice, legate de trombocitopenie. Deseori, sunt asociate și semne de carență a vitaminei C (scurbut).

Paraclinic, examenul sângelui periferic demonstrează anemie normocromă (scăderea concentrației hemoglobinei circulante și a hematocritului, numărul hematiilor < 2 000 000/μl) cu macrocitoză (VEM ≥ 100 fl, HEM ≥ 35 pg, CHEM normală). La nivelul hematiilor se notează prezența corpilor Jolly, a inelelor Cabot și a punctațiilor bazofile. Procentajul reticulocitelor este normal sau scăzut. Leucopenia cu prezența neutrofilelor hipersegmentate este, de asemenea, constantă. Numărul de trombocite este, obișnuit, ușor scăzut, cu deficit funcțional trombocitar moderat.

Examenul măduvei osoase demonstrează hipoplazia seriei eritrocitare, cu megaloblastoză (precursori eritrocitari cu diametrul de 20-30 nm, raport nucleocitoplasmatic redus și asincronism de maturare). Precursorii granulocitari au, de asemenea, talie mare și asincronism de maturare. Modificările seriei megacariocitare sunt mai atenuate (hipersegmentarea nucleilor, megacariocite „în explozie”). Sideroblaștii medulari sunt în procentaj crescut.

Diagnosticul biochimic necesită determinarea nivelurilor de foliați eritrocitari (N: 50-150 ng/ml, în anemia prin carență de foliați < 50 ng/ml), a foliaților serici (N: 3-20 ng/ml, în această formă de anemie < 3 ng/ml) și a foliaților totali (scăzuți în anemia prin deficit de foliați). Stadializarea biochimică a deficitului de foliați este prezentă în tabelul 13.XI.

TABELUL 13.XI

STADIALIZAREA CARENȚEI DE FOLIAȚI ȘI VITAMINĂ B₁₂ (după Huser)

Stadiu de carență	Deficit de foliați	Deficit de vitamină B ₁₂
Carență latentă	Foliați serici < 3 ng/ml Foliați eritrocitari normali (50-150 ng/ml)	Concentrație serică de vitamină B ₁₂ 80-140 pg/ml Foliați eritrocitari normali Excreție de acid metilmalononic în urină normală
Carență preclinică	Foliați serici < 3 ng/ml Foliați eritrocitari < 50 ng/ml Megaloblastoză medulară	Concentrație serică de vitamină B ₁₂ < 80 pg/ml Foliați eritrocitari scăzuți Excreție de acid metilmalononic în urină crescută Megaloblastoză medulară
Carență manifestă	Anemie megaloblastică	Anemie megaloblastică

Carența de foliați este evidențiată – indirect – și prin testul FIGlu pozitiv (creșterea excreției urinare a acidului formiminoglicinic la peste 17 ng/dl), în special după încărcarea orală cu histidină. Activitatea serică a LDH (lactic acid dehydrogenase) este foarte crescută.

Proba terapeutică (prin administrarea de doze fiziologice de acid folic 0,05-0,1 mg/zi i.m. sau 0,125 mg/zi p.o. și evidențierea crizei reticulocitare) constituie un argument suplimentar pentru diagnosticul etiologic.

Tratamentul se bazează, în special, pe terapia substitutivă specifică, în doze terapeutice de acid folic: la sugar 0,5-1 mg/zi, oral¹, până la corectarea anemiei, urmată de o doză de întreținere de 0,1 mg/zi.

La copilul mai mare, doza terapeutică de acid folic pe cale orală este de 10-15 mg/zi (1-5 mg/zi i.v.), până la corectarea anemiei, iar doza pentru refacerea rezervelor – și până la înlăturarea cauzei – este de 1-5 mg/zi p.o.

¹ Parenteral, numai în cazurile care asociază un sindrom grav de malabsorbție.

Răspunsul terapeutic constă în: normalizarea morfologică a măduvei osoase în 24-48 ore, criza reticulocitară (la 7-10 zile de la debutul terapiei) și corectarea anemiei (3-4 săptămâni).

În formele severe, pentru evitarea complicațiilor cardiace, se administrează în asociere vitamina B₁₂. În cazul că – la reluarea eritropoiezei – apar semne de carență de fier asociată, este indicată și feroterapia orală; de asemenea, este recomandată corectarea altor deficite vitaminice concomitente (de exemplu, deficitul de vitamina C).

În anemiile severe (Hb circulantă < 7 g/dl) și prost tolerate, poate fi indicată transfuzia de masă eritrocitară.

Malabsorbția congenitală a acidului folic

Este datorată unui deficit intestinal specific de absorbție a foliaților (deficitul de FABP), asociat cu un defect de transport al foliaților din plasmă spre SNC.

Clinic, se manifestă prin anemie, convulsii, retard psihomotor și calcificări cerebrale.

Paraclinic, tabloul hematologic este cel al anemiilor prin deficit de foliați. Nivelul foliaților serici, eritrocitari și totali este scăzut; proba terapeutică cu doze fiziologice de acid folic este negativă.

Tratamentul urmărește menținerea în limite normale a valorilor hematologice cu doze mari de acid folic administrate oral (15-50 mg/24 ore).

Anemia prin deficit de vitamina B₁₂

Clinic, sindromul anemic domină tabloul clinic la copil. La acesta se adaugă întârzierea creșterii somatice, semnele digestive (mai rare, predominând la sugar): anorexie, vărsături, diaree și semne neurologice (specifice diagnosticului de carență de vitamina B₁₂, dar excepționale la copil) – ataxie, neuropatie periferică, atingerea cordoanelor posterioare de la nivelul măduvei spinării.

Paraclinic, la nivelul sângelui periferic se notează anemie macrocitară, normocromă și hiporegenerativă¹, anizocitoză și poikilocitoză. Leuconutropenia este constantă, iar neutrofilele au o talie mai mare,

cu hipersegmentare a nucleului (peste 5% din neutrofile au 5 sau mai multe segmente nucleare). De asemenea, este prezentă o trombocitopenie moderată.

Măduva osoasă este hiperplazică, cu megaloblastoză, metamielocite gigante cu vacuolizare citoplasmatică și hipersegmentarea nucleilor megacariocitelor.

Biochimic, fierul este normal sau crescut. Nivelul seric al vitaminei B₁₂ este scăzut (valori normale: 200-500 pg/ml, în acest tip de anemie el este sub 100 pg/ml).

Pentru diagnostic, este important și răspunsul terapeutic (criza reticulocitară, survenită după administrarea de doze terapeutice de vitamina B₁₂ timp de 7-10 zile).

În ceea ce privește examenele etiologice, testul Schilling răspunde cel mai bine acestei intenții: la ora 0 a testului se administrează o injecție prealabilă de 1000 mg vitamină B₁₂ pentru saturarea rezervelor; urmează apoi administrarea orală de 0,5 μg vitamină B₁₂ marcată radioactiv (⁵⁷Co sau ⁶⁰Co). Eliminarea radioactivității în urină (măsurată timp de 48 ore) exclude malabsorbția vitaminei B₁₂; normal, această eliminare reprezintă 10-30% din cantitatea de radioactivitate eliminată; patologic, eliminările sunt mai mici de 2%. În boala Biermer, malabsorbția vitaminei B₁₂ se corectează prin administrarea concomitentă de factor intrinsec exogen.

Anemia pernicioasă juvenilă (anemia pernicioasă congenitală McIntyre, anemia pernicioasă juvenilă tip Hoffbrand tip I)

Este o boală familială, ereditară, cu transmisie autozomal recesivă. Este datorată incapacității celulelor parietale gastrice de a secreta factor intrinsec. Diferă de anemia pernicioasă a adultului prin faptul că secreția gastrică acidă este normală, ca și aspectul histopatologic al mucoasei gastrice.

Clinic, anemia devine evidentă într-un interval variabil față de momentul nașterii (9 luni-3 ani), în raport cu epuizarea depozitelor prenatale și se manifestă printr-o paloare progresivă, cu tentă gălbuie, a tegumentelor și mucoaselor. Anemia severă se însoțește de iritabilitate, neliniște și anorexie. Tegumentele sunt uscate, aspre și depigmentate. Părul și unghiile sunt friabile. Glosita este frecventă și se manifestă prin hiperemie linguală, depapilare și dureri și – uneori – prin ulceratii marginale (glosita Hunter);

¹ Numărul hematiilor este proporțional mai scăzut decât hematocritul, ceea ce se explică prin macrocitoză (VEM > 10 fl).

se notează și disfație. Manifestările neurologice – mai rare – sunt reprezentate de ataxie, parestezii, hiporeflexie osteotendinoasă, prezența semnului Babinski, clonii și, uneori, stare comatoasă. Uneori, se notează stare febrilă sau febră neexplicată.

Paraclinic, activitatea factorului intrinsec este absentă în sucul gastric, dar lipsesc, de asemenea, și autoanticorpii antifactor intrinsec. Se notează o hiperbilirubinemie neconjugată moderată¹ și activitate serică crescută a LDH. În urină, se notează excreția crescută de acid metilmalonic (valori normale 0-3,5 mg/24 ore).

Tratamentul constă în administrarea de vitamina B₁₂ parenteral, 1000 μg/zi timp de 7 zile (sau minimum 14 zile, dacă există și manifestări neurologice!).

Se continuă cu 1000 μg/săptămână, până la reconstituirea depozitelor. Tratamentul de întreținere se face cu doze de 1000 μg administrate lunar sau trimestrial, încercându-se și calea orală.

Deficitul de vitamina B₁₂ la copilul mai mare (anemia pernicioasă juvenilă Hoffbrand tip II)

Este asociată cu aclorhidrie și gastrită atrofică, semănând cu anemia Biermer de la adult.

Anemia pernicioasă juvenilă cu endocrinopatie asociată

Este un sindrom familial, caracterizat prin candidiază mucocutanată cronică, hipoparatiroidism și alte endocrinopatii autoimune asociate, malabsorbția vitaminei B₁₂ (test Schilling pozitiv), anemie megaloblastică și prezența în ser de autoanticorpi antifactor intrinsec și anticelule parietale gastrice. Necesită administrarea regulată de vitamina B₁₂.

Deficitul de transcobalamină II (Hakann)

Este rar, familial, cu transmisie ereditară autozomal recesivă. Se datorește perturbării absorbției și transportului vitaminei B₁₂, secundară absenței transportorului plasmatic specific. Anemia megaloblastică este severă și debutează la vârsta de sugar. Tratamentul constă în doze mari de vitamina B₁₂ administrate parenteral.

¹ Expresia hematopoiezei inefficiente prin distrugerea crescută intramedulară a precursorilor eritrocitari.

Sindromul Immerslund-Grasbeck

Este, de asemenea, rar, familial și cu transmisie autozomal recesivă. Se datorește unui defect intestinal specific de absorbție a vitaminei B₁₂ (absența sau disfuncția receptorilor ileali pentru complexul FI-vitamina B₁₂). Asociază anemie megaloblastică și proteinurie. Histologia gastrică este normală, ca și secreția acidă și de factor intrinsec.

Anemii megaloblastice prin defecte ereditare ale metabolismului pirimidinelor

Aciduria orotică

Este o boală familială rară, cu transmisie autozomal recesivă. Constă într-un defect genetic de biosinteză a pirimidinelor (deficitul de orotat-fosforibozil transferază și oritidin-5-fosfat decarboxilază, cu repartitie multitisulară).

Clinic și paraclinic se caracterizează prin anomalie megaloblastică severă, cu debut precoce și refractară la administrarea de vitamină B₁₂ și foliați, neutropenie și cristalurie (aceasta din urmă secundară excreției crescute de acid uric). Frecvent, se notează și retardul dezvoltării somatice și mentale.

Terapeutic, anemia răspunde prompt la administrarea unui precursor al acizilor nucleici (uridina) sau de drojdie de bere.

Sindromul Lesch-Nyhan

Este rar, familial, cu transmisie recesivă legată de sex. Se datorează deficitului total, genetic determinat, al unei enzime: hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza (HGPRT) la nivelul multor țesuturi, inclusiv al eritrocitelor și fibroblastilor. Determină blocarea regenerării purinelor (purine salvage pathway), prin care xantina și hipoxantina pot fi reconvertite la nucleotide (acid inozinic și acid guanilic). Sinteza de nucleotide este blocată, în special la nivelul creierului. Activitatea fosforibozil-pirofosfat sintetazei (PRPP) crește în mod secundar și fosforibozil pirofosfatul se acumulează în țesuturi, ducând la o creștere a producției de novo de purine și acid uric.

Clinic, băieții afectați sunt – în mod normal – asimptomatici la naștere. Prima manifestare clinică este întârzierea dezvoltării psihomotorii, debutând în primele luni de viață. Se instalează ulterior un sindrom neurologic sever, progresiv (cu hiperreflexivitate osteotendinoasă, clonus, spasticitate, mișcări coreoatetozice și – în special – cu comportament autodistructiv, compulsatoriu).

Hematologic, se notează anemie megaloblastică severă, refractară la vitamina B₁₂ și folați. Acidul uric seric are valori crescute (10-15 mg/dl), uneori fiind prezenți tofii gutoși și artrita gutoasă la copilul mare, afectând coatele, genunchii, degetele mâinii și halucele.

Evoluția este severă, fiind determinată de handicapul neurologic grav și progresiv.

Tratamentul se află, deocamdată, în stadiul experimental (transferul genic).

Anemii megaloblastice de alte cauze

- **Anemia macrocitară tiamino-sensibilă** este rară și datorată unei anomalii congenitale a vitaminei B₁, transmisă autozomal recesiv. Clinic, se caracterizează prin anemie macrocitară, hiporegenerativă, asociată uneori cu neutropenie și trombocitopenie, surditate neurosenzorială și diabet zaharat insulino-dependent. Pot exista și alte manifestări neurologice, oculare sau viscerale. Examenul măduvei osoase evidențiază megaloblastoză. Tratamentul constă în administrarea de vitamină B₁ în doze farmacologice (25-100 mg/zi), care corectează anemia; aceasta recidivează la întreruperea terapiei. Dacă tratamentul este introdus precoce, poate fi ameliorată și evoluția diabetului zaharat și a atingerii senzoriale.

- **Sindromul Pearson** se datorează deleției unui segment de ADN mitocondrial, transmiterea ereditară fiind recesivă legată de sex (sunt afectate mitocondriile din ovocit). Cea mai mare parte a cazurilor este, însă, sporadică. Se caracterizează prin anemie macrocitară hiporegenerativă (care poate fi revelatoare), asociată rapid cu alterarea stării generale, diaree cronică prin insuficiență pancreatică și acidoză metabolică cu creșterea raporturilor lactați/piruvați. Secundar, se pot instala pancitopenia, insuficiența hepatică și tulburările neurologice. În examenul măduvei osoase este caracteristică vacuolizarea precursorilor medulari. Nu există tratament, evoluția fiind spre deces, de regulă la vârstă mai mică de 5 ani.

ANEMII PRIN CARENȚĂ DE FIER

Sunt cele mai frecvente anemii ale sugarului și copilului.

Fiziopatologie. Carența de fier evoluează în 3 etape:

a. Într-o primă etapă, se produce depleția rezervelor de fier, obiectivată de scăderea feritinei serice și a hemosiderinei din măduva osoasă și celulele hepatice, fără efecte notabile asupra hematopoiezei.

b. Într-o a doua etapă, se manifestă perturbările metabolice legate de carența de fier: creșterea valorilor transferinei serice, scăderea nivelurilor fierului seric și scăderea coeficientului de saturare a transferinei¹. Sinteza hemoglobinei la nivelul eritroblastilor scade, dar diviziunile celulare continuă să se producă normal, ceea ce conduce la microcitoza hematilor. Se observă și o acumulare moderată a precursorilor hemului (protoporfirina eritocitară liberă, FEP)².

c. În fine, într-un stadiu și mai avansat, se produce scăderea nivelului hemoglobinei circulante cu apariția unei anemii hipochrome microcitare și aregenerative. De notat, însă, că deficitul de fier produce efecte la nivelul tuturor metabolismelor unde intervin enzime heminice (mioglobină, citocrom, catalază, peroxidază ș.a.), care conduc la manifestări asociate anemiei – în special – la perturbări ale răspunsurilor imune și la afectarea dezvoltării psihomotorii a copilului.

Particularitățile metabolismului fierului la sugar și copil: conținutul total de fier elemental al organismului este de aproximativ 500 mg la nou-născut, pentru a ajunge la valoarea de 5 000 mg la adult. Rezervele de fier ale nou-născutului se formează – în proporție de 2/3 – în ultimul trimestru de viață intrauterină³. Ele nu sunt suficiente decât pentru primele 4 luni de viață extrauterină, fiind la valori minime în jurul vârstei de 6 luni. De aici, rezultă importanța aportului exogen de fier, în special în primul an de viață, când creșterea masei corporale și creșterea masei sanguine sunt la un ritm foarte înalt. Fierul legat de hemoglobină crește de la 175 mg la naștere la 320 mg la vârsta de 1 an.

Nevoile de fier sunt la fel de importante și în timpul puseului de creștere pubertară.

Diferența de 4 500 mg fier elemental încorporat în organism în cursul procesului de creștere impune o absorbție zilnică de cca 0,8 mg Fe elemental în primii 15 ani de viață; în plus este necesară o cantitate mică adițională de fier elemental, zilnic, pentru acoperirea pierderilor fiziologice. În consecință, pentru menținerea unei balanțe echilibrate a fierului în copilărie, trebuie absorbită, zilnic, o cantitate de fier elemental de 1-1,5 mg. Pro-

¹ La o saturare a transferinei de 10-15%, deficitul de fier devine limitativ pentru sinteza hemoglobinei.

² Dozarea se face prin cromatografie lichidă de mare performanță pe sânge total. Valorile normale sunt: 1,9 ± 0,4 μg/g hemoglobină (sau < 35 μg/dl sânge integral). În deficitul de fier, valorile medii sunt 10,9 ± 6,2 μg/g hemoglobină (> 50 μg/dl sânge integral).

³ Depozitele de fier sunt scăzute la nou-născut în caz de greutate scăzută la naștere sau de hemoragii perinatale semnificative.

centajul de absorbție a fierului din surse nutriționale este, obișnuit, în jur de 10%, de unde rezultă rația dietetică recomandată (RDR) de Fe de 10-15 mg/zi¹.

Aceste niveluri sunt greu de atins în primul an de viață datorită sărăciei surselor dietetice; de aici necesitatea includerii în dieta sugarului de cereale și preparate de lapte îmbogățite în fier. Dependența de fierul din surse nutriționale este crescută considerabil la sugar (30% din fierul necesar este asigurat pe această cale, spre deosebire de adult, unde aportul alimentar asigură doar 5%). Sugarul are o balanță a fierului precară; dieta inadecvată și/sau pierderile de sânge conduc rapid la anemie prin carență de fier.

Epidemiologie. Carența marțială se manifestă, în principal, între 6 luni și 2 ani. O serie de factori favorizanți materni (multiparitatea, carența marțială maternă), obstetricali (prematuritatea, gemelitatea, hipotrofia intrauterină), neonatali (hemoragii, prelevări sanguine excesive), dietetici (regim alimentar inadecvat) și socioeconomi (venituri scăzute, nivel educativ redus al familiei) sunt implicați în producerea anemiei prin carență de fier. Acești factori sunt detaliați în tabelul 13.XII.

TABELUL 13.XII

**FACTORII FAVORIZANȚI ȘI CADRUL ETIOLOGIC
AL CARENȚEI MARȚIALE LA COPIL
(modificat după J. N. Leblanc, G. Scholson)**

A. Cauzele obstetricale și neonatale:

- Carența de fier maternă
- Gemelitatea
- Prematuritatea
- Hipotrofia intrauterină („small for date“)
- Transfuzia fetomaternală
- Hemoragiile neonatale

B. Cauzele dietetice:

- Aport lactat exclusiv prelungit
- Aport insuficient de fier al dietei

C. Tulburările de absorbție intestinală a fierului:

- Pica
- Enteropatiile cronice: celiachia, intoleranța la proteinele laptei de vacă, ș.a.

D. Pierderile sanguine:

1. Digestive:

- Parazitoze intestinale (în special ankilostomiază)
- Sângerările oculte cronice secundare administrării de aspirină sau alte AINS
- Esofagita peptică (refluxul gastroesofagian)
- Varicele esofagiene (hipertensiunea portală)
- Gastrita, ulcerul gastric sau duodenal
- Diverticulul Meckel
- Bolile inflamatorii cronice intestinale (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică)

- Hemangiomul intestinal, angiodisplazia
- Polipoza intestinală

2. Extradigestive:

- Menometroragiile
- Hemosideroza pulmonară secundară sau esențială*
- Hemoragiile recurente (epistaxis) la copiii cu tulburări de hemostază
- Prelevările repetate de sânge la nou-născut și sugarul mic
- Tulburările psihiatrice-sindromul Lasthenie de Ferjot

* Fierul pulmonar este nereutilizabil!

Adolescența, în special în cazul fetelor, după apariția menstruației, constituie o a doua perioadă propice pentru instalarea carenței de fier.

Tablou clinic. Sindromul anemic este instalat progresiv, de unde și toleranța clinică remarcabilă a acestei anemii. În anemia ușoară sau de severitate medie produsă prin carența de fier (valori ale hemoglobinei circulante de 6-10 g/dl), mecanismele compensatorii sunt eficiente. Paloarea tegumentelor și mucoaselor este, deseori, singura manifestare clinică. În schimb, în anemiile severe prin carența marțială (hemoglobina circulantă < 5 g/dl) se notează iritabilitate, anorexie, tahicardie, cardiomegalie, prezența suflurilor anemice.

Semnele specifice de carență de fier sunt mai rar notate la copil în comparație cu adultul și constau în: ragade comisurale, glosită, uscăciunea tegumentelor, koilonichie, hipotonie musculară, tulburări ale comportamentului alimentar (pica²), întârzierea dezvoltării psihomotorii³ și sensibilitate crescută față de infecții.

Pot fi prezente și semnele altor deficite nutriționale asociate (obezitatea infantilă prin excesul de făinoase, malnutriția protein-calorică).

Examene complementare. Hemograma: aspectul morfologic este acela al unei anemii microcitare (VEM < 70 fl), hipocromă (HEM < 27 pg/dl, CHEM < 30%), hiporegenerativă⁴; în formele severe se notează și poikilocitoză (fig. 13.3).

² Monoaminoxidaza (MAO) este o enzimă conținând fier, cu rol esențial în reacțiile chimice la nivelul SNC, inclusiv în funcțiile gustative. Pica agravează carența de fier, prin chelarea fierului alimentar.

³ La copilul mare se notează tulburări de atenție, ale stării de veghe și ale procesului de instruire școlară.

⁴ Numărul de reticulocite este normal sau ușor crescut.

¹ 1 mg/kg/zi până la 1 an (fără a depăși 15 mg/zi), 10 mg/zi între 1-10 ani și 12-15 mg/zi peste vârsta de 10 ani.

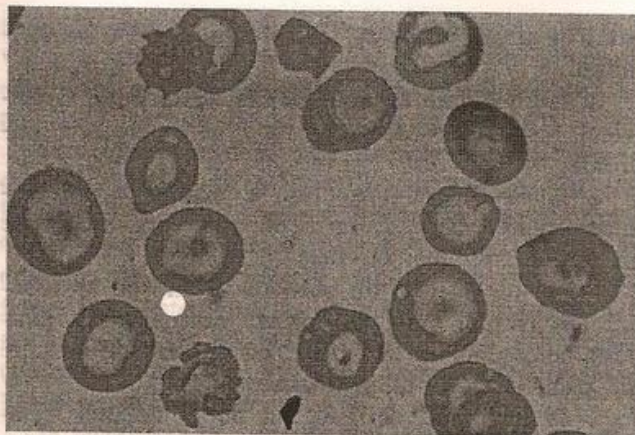


Fig. 13.3 – Anemia prin carență de fier – aspectul frotiului periferic.

Numărul de leucocite și formula leucocitară sunt normale și – frecvent – se notează trombocitoza (600 000-1 000 000/ μ l).

Probleme pentru explorarea metabolismului fierului: valorile fierului seric sunt scăzute ($< 30 \mu\text{g/dl}$); CTLF¹ este crescută ($> 350 \mu\text{g/dl}$). Transferinemia este crescută (valori normale 95-385 mg/dl), în timp ce coeficientul de saturare al transferinei este scăzut ($< 15\%$). Valorile feritinei serice, în strânsă corelație cu depozitele de fier ale organismului, sunt reduse semnificativ ($< 10 \mu\text{g/dl}$).

Examenul măduvei osoase: măduva osoasă este hiperplazică, cu hiperplazie eritroblastică. Eritroblaștii au citoplasma redusă, marginile celulare sunt „zdrențuite”, iar încărcarea cu hemoglobină deficitară, ceea ce dă o colorație cenușie citoplasmei. Celelalte serii hematopoietice sunt normale.

Colorația Perls, rareori necesară pentru diagnosticul curent, demonstrează scăderea procentajului de sideroblaști și absența fierului de depozit în macrofage, în concordanță cu epuizarea rezervelor de fier (fig. 13.4).

Diagnostic:

Diagnosticul pozitiv este relativ ușor în cazurile tipice. Diagnosticul etiologic se face și prin analiza bilanțului marțial, ținând cont de vârsta copilului. Cel mai frecvent, la sugar și copil, anemia feriprivă este datorată carenței aportului nutrițional. Alte cauze – și în special pierderile crescute de fier – sunt de luat în discuție când anemia feriprivă survine la o vârstă neobișnuită sau dacă se observă recăderea în ciuda unui tratament marțial corect. Prelevările

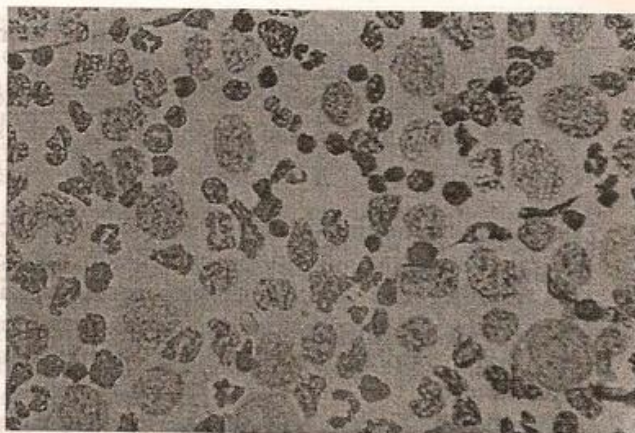


Fig. 13.4 – Colorația Perls, măduvă osoasă în anemia prin carență de fier.

repetate de sânge la sugarul mic pot constitui o circumstanță favorizantă (2 ml de sânge = 1 mg Fe elemental!). De asemenea, studiile au arătat că aproximativ o treime din sugarii cu anemie feriprivă severă au pierderi intestinale crescute de fier, datorită microhemoragiilor induse de proteinele termolabile din laptele de vacă! Pierderile medii se cifrează la 1-7 ml sânge/zi și sunt neinfluențate de aportul de fier sau de transfuzii, dar sunt corectate de utilizarea formulelor de lapte adaptate sau a lăpturilor pe bază de soia, precum și prin limitarea lăptului de vacă. Aceste microhemoragii nu sunt determinate de deficitul de lactoză sau de alergia „tipică” la proteinele lăptului de vacă (sindromul Lahey-Wilson).

Diagnosticul diferențial se face cu alte anemii microcitare hipocrome:

- beta-talasemia minoră (purtații sănătoși de tară talasemică), care se diferențiază prin valorile normale ale sideremiei și prin valorile crescute ale HbA₂ ($> 3,5\%$);

- beta-talasemia majoră, ușor de diagnosticat pe datele familiale, tabloul clinic tipic, aspectul de anemie hemolitică, ca și pe datele furnizate de electroforeza hemoglobinei (prezența hemoglobinei F în cantitate crescută);

- alfa-talasemia, care se manifestă la nou-născut prin microcitoză (VEM = 94 fl, față de valorile normale de 110-128 fl) și hipocromie; Hb Bart are valori de 3-5%. În afara perioadei neonatale se manifestă ca o anemie familială hipocromă, microcitară, cu valori normale ale HbA₂ și refractară la tratamentul marțial. Incidența ei este de cca 3% la rasa neagră și este frecvent diagnosticată la populațiile din Asia de Sud-Est. Nu a fost descrisă în țara noastră;

¹ CTLF – capacitatea totală de legare a fierului.

– anemiile din inflamațiile și infecțiile cronice sunt – obișnuit – normocrome și normocitare, dar pot avea și un caracter microcitar și hipocrom. Fierul seric este, însă, normal sau crescut, CTLF este scăzut, iar feritina serică are valori normale sau crescute;

– anemia din intoxicația cu plumb se diferențiază prin prezența punctațiilor bazofile în eritrocite, prin valorile foarte crescute ale protoporfirinei eritrocitare libere¹, coproporfirinele urinare foarte crescute și prin valorile foarte crescute ale plumbemiei și plumburiei.

Profilaxie. Ținând cont de particularitățile metabolismului fierului la sugar și copil, ca și de datele epidemiologice, profilaxia anemiei feriprive impune următoarele măsuri:

– suplimentarea cu fier a preparatelor de lapte pentru vârsta „a 2-a” a sugarului.

– suplimentarea cu fier sistematică a dietei, dacă există factori de risc pentru carența marțială – până la acoperirea RDR – din a 8-a săptămână de viață extrauterină, când eritropoieza devine foarte activă.

Tratament curativ:

Feroterapia orală. Este cea mai indicată măsură de corecție a anemiei feriprive. Se utilizează fierul feros, în doză de 3-6 mg/kg/zi, într-o singură priză zilnică până la vârsta de un an și în 2-3 prize după această vârstă. Absorbția fierului este mai bună în caz de administrare à jeun, dar, în situația intoleranței digestive, poate fi administrat și la mese.

Conținutul în fier elemental al diferitelor preparate farmaceutice, raportat la greutatea preparatului este de 30% pentru fumaratul feros, 20% pentru sulfatul feros și 10-12% pentru gluconatul feros.

Durata feroterapiei orale este, în medie, de 3 luni (sau 2 luni după normalizarea nivelului hemoglobinei circulante, în scopul normalizării rezervelor de fier – indicată și de normalizarea feritinei serice); în cursul terapiei de refacere a depozitelor, doza zilnică de fier nu va depăși 3 mg/kg.

Corecția perturbărilor sub tratamentul cu fier se face – obișnuit – în următoarea secvență, care indică și monitorizarea în cursul terapiei:

– la 12-24 ore de la inițierea terapiei – refacerea enzimelor celulare care conțin fier, ameliorarea

stării generale, scăderea iritabilității și creșterea apetitului;

– la 36-48 ore se notează răspunsul inițial la nivelul măduvei osoase, constând în hiperplazie eritroidă;

– la 48-72 ore începe să se manifeste reticulo-citoza, care atinge valorile maxime la 5-8 zile de la inițierea terapiei cu fier;

– într-un interval de până la 30 zile de la debutul feroterapiei orale se notează normalizarea valorilor hemoglobinei circulante, cu un ritm de creștere de până la 0,5 g/dl în 24 ore;

– în intervalul de 1-3 luni de la debutul tratamentului cu fier se produce și refacerea depozitelor de fier ale organismului.

Efectele adverse ale feroterapiei sunt prezentate în tabelul 13.XIII.

TABELUL 13.XIII

EFECTELE ADVERSE ALE FEROTERAPIEI

1. Feroterapia orală:

- Culoarea brun-negricioasă a scaunului (constantă)
- Colorația negricioasă a dinților (temporară)
- Greața
- Diareea
- Constipația

2. Feroterapia parenterală:

a) În administrare i.m.:

- Colorația locală a pielii la locurile de injecție
- Reacția febrilă (24-48 ore)
- Durerile la locurile de injecție
- Reacția inflamatorie locală ± limfadenita regională
- Reacțiile sistemice (rare)
 - congestia feței, greață, vărsături, hipersudorație, artralgi generalizate, poliadenopatii
 - reacții anafilactice
 - artralgi recurente
- Efectul carcinogenetic local (experimental, fără importanță pentru practica clinică)

b) În administrare i.v.:

- Reacțiile anafilactice severe
- Tromboflebită severă
- Encefalopatia acută

Eșecul feroterapiei orale impune revizuirea următoarelor situații posibile: noncompliance, utilizarea unei forme de fier prost absorbite în tractul gastro-intestinal, prezența unor pierderi oculte de sânge continue și – în special – diagnosticul etiologic incorect.

– **Tratamentul parenteral cu fier.** Are indicații restrânse în prezent, dată fiind eficiența feroterapiei orale: malabsorbția intestinală severă, eșecul trata-

¹ PEL are valori crescute în intoxicațiile cu plumb, în anemiile din inflamații cronice și în unele porfirii ereditare (ex. porfirie eritropoietică congenitală).

mentului oral, în special în formele cronice și severe de anemie hipocromă, unde există o tulburare secundară a absorbției fierului și complianță deficitară (din motive socioeconomice în special!).

Se utilizează, obișnuit, fie preparate de fier – dextran (fier polimaltozat, Imferon®, Ferrum Haussman®), care constau din complexe cu greutate moleculară mare formate din hidroxid feric și dextran, fie – mai recent – soluții apoase în care fierul feric este legat în complexe cu greutate mai mică (~ 5 000) cu polisorbitol – acid glucuronic (Ferastral®) sau un sorbitol – acid citric și stabilizate cu dextrină (Jectofer®).

În cazul preparatelor de fier – dextran, cantitatea majoră de fier este absorbită de la locul injecției i.m. după 72 ore, dar la finele a 28 zile pot rămâne la locul injecțiilor încă 10-50% din doză! Preparatele de fier feric legate în complex cu sorbitolul și acidul citric și stabilizate cu dextrină sunt absorbite de la locul injecției intramusculare exclusiv pe cale limfatică; după 48 ore se absorb cca 75% din doza administrată, iar după 10 zile 80% din doză.

Cantitatea totală de fier parenteral necesară pentru a crește la valori normale nivelul hemoglobinei circulante și pentru a reface depozitele de fier se calculează conform formulei:

$$\frac{\text{Hb ideală} - \text{Hb actuală}}{100} \times 80 \times 3,4 \times 1,5 = \text{mg Fe}^{3+} \text{ de administrat}$$

unde:

Hb ideală = valoarea normală pentru vârstă a hemoglobinei circulante (g/dl);

Hb actuală = valoarea hemoglobinei circulante la bolnav (g/dl);

80 = volumul sanguin al bolnavului (ml/kg);

3,4 = mg Fe pentru 1 g hemoglobină circulantă;

1,5 = factor de corecție pentru asigurarea reface-rii depozitelor de fier.

Doza totală se administrează fracționat (maximum 50 mg/priză la sugar și copilul mic și 100 mg/priză pentru copilul mai mare). Fierul parenteral se administrează i.m. profund, în treimea latero-superioară a fesei; traseul injecției va fi în formă de baionetă.

Transfuzia de masă eritrocitară. Transfuzia de concentrate de hematii proaspete sau conservate în CPD are în prezent indicații excepționale, ținând cont mai mult de toleranța clinică bună a anemiei feriprive și mai puțin de nivelurile hemoglobinei circulante! Ea va fi administrată în caz de valori ale Hb circulante < 7 g/dl, cu semne de afectare cardiocirculatorie sau

în caz de asociere cu infecții. Se utilizează transfuzii de 10 ml/kg, în perfuzie endovenoasă lentă; în cazul valorilor hemoglobinei circulante < 4 g/dl sau al insuficienței cardiace asociate, cantitățile pentru o administrare nu vor depăși 2-3 (maximum 5 ml/kg), existând riscul hipervolemiei și al dilatației cardiace. În acest caz sunt indicate exsanguinotransfuzia și administrarea unui diuretic activ; terapia tonicardiacă este – obișnuit – necesară. Calcularea cantităților de masă eritrocitară necesare a fi administrate în mod substitutiv se face conform formulei:

$(\text{Hb ideală} - \text{Hb actuală}) \times G \times 2 = \text{ml masă eritrocitară de administrat, unde:}$

Hb ideală = concentrația dorită a Hb circulante (g/dl);

Hb actuală = valoarea actuală a concentrației hemoglobinei (g/dl);

G = greutatea corporală (kg).

ALTE ANEMII MICROCITARE ȘI HIPOCROME LA SUGAR ȘI COPIL

Anemia din inflamații cronice, infecții cronice și boli neoplazice

Infecțiile, inflamațiile cronice și unele boli neoplazice (tabelul 13.XIV) realizează:

– fie o anemie microcitară, hipocromă și hiporegenerativă;

– fie o anemie normocromă, normocitară, hiporegenerativă.

Mecanismul primului tip de anemie este reprezentat de perturbarea utilizării fierului blocat în macrofagele medulare („deturnarea fierului”); sediul anomaliei de transfer al fierului este situat la nivelul schimburilor între macrofagele medulare (încărcate cu fier) și eritroblaștii medulari (săraci, în general, în granule de hemosiderină, numărul sideroblaștilor în măduva osoasă fiind scăzut).

În al doilea caz, intervine, predominant, scăderea secreției de eritropoietină.

TABELUL 13.XIV

ETIOLOGIA ANEMIILOR REALIZATE PRIN DETURNAREA FIERULUI

1. Infecțiile bacteriene cronice:

- Bronșiectazia
- Osteomielita cronică

TABELUL 13.XIV (continuare)

- Endocardita bacteriană
- Pielonefrita cronică
- Tuberculoza
- 2. Bolile inflamatorii cronice:
 - Reumatismul articular acut
 - Artitele juvenile
 - Bolile inflamatorii cronice intestinale (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică)
 - Lupusul eritematos sistemic și alte vasculite imune
 - Sarcoidoza
- 3. Bolile neoplazice:
 - Boala Hodgkin
 - Tumorile solide

Clinic, se notează prezența sindromului anemic și semnele bolii de bază, acestea din urmă dominând tabloul clinic.

Paraclinic, este prezent un sindrom inflamator biologic, cel mai frecvent intens și cronic.

Sideremia este normală sau crescută. Valorile transferinei serice sunt în limite normale, în timp ce CTLF este normală sau scăzută, iar coeficientul de saturație al transferinei este normal sau crescut. Feritina serică are, de obicei, valori crescute. O carență de fier asociată este de suspectat când feritina serică are valori sub 50 $\mu\text{g/dl}$; în aceste cazuri mielograma cu colorație Perls evidențiază și sărăcia rezervelor medulare de fier.

Măduva osoasă are o celularitate normală, cu hiperplazie eritroblastică, dar eritroblaștii sunt maturi, slab încărcăți cu hemoglobină.

Evoluția anemiei depinde de durata și severitatea bolii de bază; reversibilitatea ei este totală odată cu vindecarea bolii cauzale.

Tratamentul este, în principal, etiologic. Transfuziile de masă eritocitară corectează temporar anemia și sunt indicate când hemoglobina circulantă are valori sub 7 g/dl și – în special – preoperator. Administrarea de fier este, în general, inefficientă.

Anemia din intoxicațiile cu plumb

Saturnismul realizează o anemie microcitară și, în special, hipocromă, hiporegenerativă, rezistentă la terapia cu fier. Prezența punctațiilor bazofile grosolane în eritrocite este foarte caracteristică.

Patogenic, intoxicația cu plumb duce la inhibiția sintezei hemului și scurtarea duratei de viață a eritrocitelor (hemoliza). Frecvent, este asociată și o carență marțială.

Tabloul clinic este compus din semne digestive (colici abdominale, constipație, uneori pica), semne neurologice (tulburări de comportament și – în special – encefalopatie acută hipertensivă și convulsivă), manifestări renale (tubulopatie toxică) și manifestări scheletice (radiologic: benzi dense metafizare).

Diagnosticul etiologic este stabilit pe baza valorilor foarte crescute ale protoporfirinelor eritrocitare și – în deosebi – prin valorile crescute ale plumbemiei și plumburiei.

Tratamentul constituie o urgență și constă din administrarea de chelatori: EDTA (1000 mg/m²/zi, în perfuzie endovenosă continuă, timp de 5 zile) și BAL 300 mg/m²/zi, în 4-6 injecții i.m. zilnice, timp de 5 zile.

Atransferinemia congenitală

Este o afecțiune ereditară foarte rară. Caracteristică pentru această boală este scăderea transferinei la aproximativ 1% din valorile normale și, chiar, absența ei în plasmă. Transferina (siderofilina) este o proteină (β -globulină) transportoare a fierului în organism; ea are mai mult rolul de „agent distribuitor” al fierului, pe care îl cedează eritroblaștilor medulari.

Patogenic, consecințele absenței transferinei plasmatice se reflectă asupra sideremiei și utilizării fierului de către eritroblaști. Hemoglobinosinteza nu mai este posibilă, fierul fixându-se în organele de depozit (supraîncărcare cu fier a ficatului, splinei, miocardului, rinichilor, pancreasului, tiroidei).

Clinic, bolnavii prezintă hepatosplenomegalie și sindrom anemic sever.

Paraclinic, se remarcă prezența unei anemii hipocrome, microcitară, severă, rezistentă la terapia marțială, sideremie foarte scăzută (sub 30 $\mu\text{g/dl}$) și capacitate latentă de fixare a siderofilinei foarte scăzută. Mielograma evidențiază hiperplazie eritroblastică, cu absența totală a sideroblaștilor și a granulelor de siderină din macrofage. Puncția biopsie hepatică evidențiază hemosideroză secundară. Explorarea izotopică (⁵⁹Fe) demonstrează faptul că injectarea substanței radioactive este urmată de dispariția rapidă a radioizotopului din circulație, cu fixarea sa în ficat și splină; captarea la nivelul măduvei osoase și incorporarea izotopului în hematii sunt foarte scăzute.

Evoluția afecțiunii este cronică, severă, către ciroză hepatică.

Tratamentul constă în administrarea de plasmă, care conține transferină; el corectează sideremia, dar agravează hemocromatoza, grăbind sfârșitul letal.

Hipotransferinemii secundare se întâlnesc în afecțiunile caracterizate prin pierderi de transferină, împreună cu alte proteine plasmatice (sindromul nefrotic, enteropatii exsudative).

Sindromul Shahidi-Diamond

(anomalie congenitală a transferului fierului de pe transferina la nivelul eritroblastilor)

Este o afecțiune extrem de rară. Perturbarea transferului fierului de pe transferină este cauza unei anemii hipochrome și microcitare similare aceleia din carența martială, de care diferă prin sideremia crescută, CTLF normală sau crescută. Sideroblaștii lipsesc în măduva osoasă, dar fierul nu este depus în celulele reticulare medulare și în celulele Kupffer, ci în hepatocite.

Clinic, bolnavii prezintă hepatomegalie prin depunere de fier. Natura exactă a defectului de transfer nu este cunoscută.

Anemii prin sechestrarea focală (tisulară) a fierului

În această categorie de anemii hipochrome hiposideremice se includ: hemosiderozele pulmonare (hemosideroza pulmonară idiopatică și hemosiderozele pulmonare secundare), sindromul Goodpasture și hemoglobinuria paroxistică nocturnă. Se caracterizează prin deturnarea fierului de la destinația sa principală – hemoglobinosinteza – prin fixarea sa tisulară (în afara sistemului reticuloendotelial!), de unde nu poate fi reutilizat.

Tratamentul este suportiv (transfuzii de masă eritrocitară), etiopatogenic și substitutiv (terapie martială).

Anemii sideroblastice (anemii sideroacrestice)

Constituie un grup heterogen de anemii rare, microcitare și hipochrome, hiporegenerative, secundare unei eritropoieze ineficiente. Defectul de bază poate fi o anomalie a metabolismului fierului sau o anomalie a metabolismului hemului.

Etiologic, se disting anemii sideroblastice congenitale și anemii sideroblastice dobândite (tabelul 13.XV).

TABELUL 13.XV

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A ANEMIILOR SIDEROBLASTICE

1. Formele ereditare:
 - Forma cu transmisie recesivă legată de sex
 - Forma cu transmisie recesivă autozomală (piridoxino-sensibilă)
2. Formele dobândite:
 - A. Secundare:
 - a. Medicamentoase/toxice:
 - Tuberculoaticele: izoniazida, cicloserina
 - Cloramfenicolul
 - Intoxicația cronică cu plumb
 - Citotoxicele-imunosupresivele: azot-mustar, azatioprina
 - b. Boli hematologice:
 - Leucemiile
 - Policitemia vera
 - Limfoamele maligne hodgkiniene și non-hodgkiniene
 - c. Boli cronice inflamatorii:
 - Artritele juvenile
 - Poliarterita nodoasă
 - d. Infecții cronice
 - B. Idiopatice (forme piridoxino-sensibile și piridoxino-rezistente)

Anemii sideroblastice congenitale

Cel mai frecvent, transmiterea ereditară este recesivă, X-linkată. Vârsta debutului este variabilă – din perioada neonatală și până la vârsta de 7-8 ani. Anemia se instalează progresiv și există o hemoliză asociată, de intensitate variabilă. Hepatosplenomegalia moderată este obișnuită. Secundar, se poate nota neutropenie și trombocitopenie.

Examenul măduvei osoase demonstrează hiperplazie eritroblastică, diseritropoieză și – uneori – dismielopoieză. Colorația Perls evidențiază existența unor depozite de fier depuse specific, în mitocondriile perinucleare, care dă aspectul de *sideroblaști în inel*. Sideremia este crescută, în timp ce protoporfirinele eritrocitare libere sunt în limite normale. S-a postulat un deficit enzimatic (deficit de ALA-sintetază)¹.

Cariotipul medular evidențiază hipodiploidie sau monosomie parțială a cromozomilor 5 și 7.

Evolutiv, se remarcă riscul de apariție a leucemiilor acute mieloblastice.

¹ ALA-sintetază – sintetaza acidului Δ -aminolevulinic.

Tratamentul este simptomatic și constă în transfuzii repetate de masă eritocitară, cu prevenirea supraîncărcării cu fier (terapie chelatoare).

Unele anemii sideroblastice răspund la terapia cu piridoxină (200-500 mg/zi), deși nu au fost semnalate anomalii ale metabolismului triptofanului și nu sunt prezente semne de deficit de vitamina B₆.

O altă formă de anemie sideroblastică congenitală refractară la terapie se asociază cu vacuolizarea precursorilor din măduva osoasă și cu disfuncție pancreatică endocrină (sindrom Pearson).

Demersul diagnostic în anemiile hipochrome microcitare hiporegenerative la copil este prezentat în fig. 13.5 și 13.6.

Anemie hipocromă microcitară hiporegenerativă

Investigațiile inițiale

- Studiul metabolismului fierului: sideremie, transferină, CTLF, coeficientul de saturare al transferinei, feritină
- Probele inflamatorii: VSH, PCR, fibrinogen, electroforeza proteinelor serice
- Electroforeza hemoglobinei
- Dozarea protoporfirinelor eritrocitare

Diagnosticul formelor etiologice cele mai frecvente

Bilanțul marțial	Alte investigații	Diagnosticul etiologic
Hiposideremie Transferina serică ↑ Coeficientul de saturare al transferinei ↓ Feritina ↓	În funcție de etiologia carenței de fier	Anemie prin carență de fier
Transferina serică N Coeficientul de saturare al transferinei N Feritina N sau ↑	Prezența elementelor sindromului inflamator	Anemia din inflamațiile cronice și neoplazii
Normo-hipersideremie Transferina serică N Coeficientul de saturare al transferinei N Feritina N sau ↑	Examenul frotiului SP: hematii în semn de tras la țintă Electroforeza Hb anormală Protoporfirinele eritrocitare mult crescute Plumbemia crescută Plumburia provocată Punctații bazofile grosolane în eritrocite	Sindroamele talasemice Saturnismul

Fig. 13.5 – Diagnosticul etiologic în anemiile hipochrome microcitare hiporegenerative. SP, sânge periferic.

Anemie hipocromă microcitară hiporegenerativă

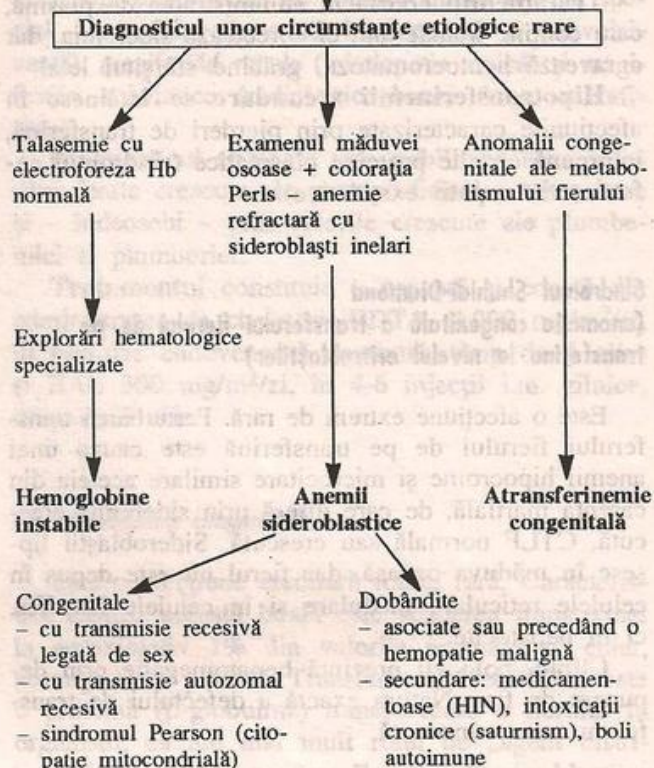


Fig. 13.6 – Diagnosticul etiologic în anemiile hipochrome microcitare hiporegenerative (continuare).

ANEMII NORMOCITARE/MACROCITARE HIPOREGENERATIVE

Anemii eritroblastopenice

Sunt definite prin prezența unei serii eritroblastice în măduva osoasă foarte slab reprezentate.

Eritroblastopenia congenitală (anemia Blackfan-Diamond)

Este o anemie rară, obișnuit manifestă la vârsta de sugar.

Etiologic, în cazurile familiale există o anomalie genetică, cu transmisie autozomal recesivă. Unele cazuri sunt asociate cu o anomalie încă neclară a metabolismului triptofanului.

Clinic, 50% din bolnavi prezintă paloare încă din primele zile de viață; hematopoieza este însă adecvată în viața fetală. Anemia severă devine evidentă, obișnuit, la vârsta de 2-6 luni de viață extrauterină. În absența tratamentului, anemia progresează spre insuficiență cardiacă și deces. Hepatosplenomegalia este, inițial, absentă. În 10-20% din cazuri se asociază anomalii congenitale: fenotip Turner (sindrom Noonan), police trifalangian ș.a.

Paraclinic, hemograma evidențiază o anemie severă, normocromă și – obișnuit – macrocitară; reticulocitele au valori scăzute. Inițial, se pot nota trombocitoză și, uneori, neutropenie.

Dozările enzimelor eritrocitare relevă un profil similar cu acela al eritrocitelor „tinere”.

Electroforeza hemoglobinei demonstrează un nivel de HbF crescut pentru vârstă.

Serologia eritocitară pune în evidență prezența antigenului fetal i.

Eritropoietina sanguină și cea urinară au niveluri foarte crescute.

Examenul măduvei osoase are valoare deosebită pentru diagnostic, evidențiind reducerea marcată a precursorilor eritrocitari (raportul serie granulocitară/serie eritropoietică: 10-200/1). Uneori, seria eritroblastică este reprezentată doar de câțiva normoblaști. Restul seriilor hematopoietice sunt normale. Culturile celulare din măduva osoasă demonstrează prezența unui număr scăzut de CFU-E și BFU-E; în unele cazuri, preincubarea celulelor din măduva osoasă cu anticorpi față de celulele T a condus la restabilirea maturității normale a seriei eritropoietice, ceea ce – cel puțin pentru aceste situații – a impus ipoteza patogenică a prezenței unui factor inhibitor de origine limfocitară al eritropoezei.

Durata de viață a eritrocitelor este normală; sideremia și CTLF sunt crescute.

Diagnosticul diferențial se face cu:

1- anemia din perioada de convalescență a bolii hemolitice neonatale – în care poate exista o perioadă de eritropoeză marcat redusă; obișnuit eritropoeza se reia la 5-8 săptămâni de viață;

2- crizele aplastice care complică anemiile hemolitice congenitale (în multe cazuri, este implicată etiologic infecția cu parvovirus B19);

3- eritroblastopenia acută tranzitorie, cu debut mai tardiv și care are un profil enzimatic diferit.

Tratamentul constă în:

- Administrarea de transfuzii de masă eritocitară, când anemia devine severă ($Hb < 7$ g/dl), preferabil cu masă eritocitară proaspătă.

- Corticoterapia este eficientă când este introdusă precoce. Inițial, sunt necesare doze mari (prednison 2-4 mg/kg/zi). Eficiența corticoterapiei este demonstrată prin apariția precursorilor eritrocitari în măduva osoasă la 1-3 săptămâni de la debutul terapiei, prin reticulocitoză și prin normalizarea hemoglobinei circulante la 4-6 săptămâni de la inițierea terapiei.

După obținerea efectului terapeutic, dozele se reduc progresiv până la doza minimă eficientă; frecvent, aceasta este de ordinul a 2,5-5 mg prednison/zi, neafectând creșterea și neproducând efecte secundare notabile. Poate fi eficient și tratamentul alternativ, sau timp de 3-4 zile consecutive pe săptămână. Perioadic, corticoterapia trebuie întreruptă, pentru a determina în ce măsură copilul este corticodependent; cei mai mulți bolnavi corticosenșibili depășesc – în ultimă instanță – corticodependența.

Aproximativ 10-15% din bolnavi nu răspund la corticoterapie, necesitând tratament transfuzional cronic (transfuzii de masă eritocitară la intervale regulate, de 4-8 săptămâni).

În cazurile refractare, cu evidențierea acțiunii inhibitorii a limfocitelor T asupra eritropoezei, s-a încercat terapia cu ciclosporina A.

- Rolul transplantului alogenic de măduvă osoasă nu a fost încă definit clar în această boală.

Evoluția și prognosticul anemiilor eritroblastopenice sunt marcate de faptul că – uneori – sunt posibile remisiuni spontane, chiar la copiii refractari la corticoterapie. Corticoterapia aduce cel mai însemnat procent de remisiuni. Dacă, sub corticoterapie, evoluția nu este favorabilă, supraviețuirea bolnavilor este dependentă de tratamentul transfuzional cronic. Acesta implică o serie de complicații, dintre care unele sunt redutabile: hemosideroza (manifestată prin hepatosplenomegalie, hipersplenism, afectarea creșterii staturoponderale, retard pubertar, diabet zaharat) și cardiomiopatia datorată ischemiei cronice și supraîncărcării cu fier. Ultima se manifestă prin tulburări de ritm și insuficiență cardiacă congestivă cronică, care conduc spre deces, obișnuit în a 2-a decadă de viață, în absența tratamentului chelator adecvat.

Eritroblastopenia tranzitorie a copilului (ETC)

Este caracterizată prin prezența unei anemii hiporegenerative severe, reversibilă, afectând de obicei

copiii cu vârstă între 6 luni și 5 ani, anterior normali hematologic.

Tabloul clinic este dominat de sindromul anemic sever, cu instalare progresivă.

Paraclinic, hemograma demonstrează prezența unei anemii normocitare/normocrome, cu reticulocitopenie și neînsoțită de alte anomalii în sângele periferic. Sideremia este crescută, iar CTLF este scăzută. Nivelurile de HbF sunt normale. Profilul enzimatic eritrocitar – spre deosebire de anemia eritroblastopenică – demonstrează un profil de eritrocit „îmbătrânit”. Examenul măduvei osoase evidențiază scăderea marcată a precursorilor eritrocitari, iar culturile din măduva osoasă sugerează cel puțin două mecanisme patogene:

a) în unele cazuri, este prezent un inhibitor seric al celulelor sușe orientate spre seria eritropoietică; se crede că este vorba de o boală autoimună, celula țintă fiind precursorii eritrocitari;

b) în alte cazuri, s-au demonstrat anomalii intrinseci ale celulelor stem orientate spre seria eritropoietică (anomalii numerice sau ale răspunsului la eritropoietină).

Evoluția este caracterizată prin prezența remisiunilor spontane.

Tratamentul constă doar în transfuzia cu masă eritocitară, necesară până la obținerea remisiunii spontane.

Eritroblastopenii câștigate

Etiologia acestor anemii normocitare/normocrome hiporegenerative este neclară în majoritatea cazurilor (forme idiopatice). Există însă și forme secundare realizate prin mecanisme diverse.

• **Eritroblastopenia câștigată asociată cu timom.** Este întâlnită în special la adult și – excepțional – la copil.

• **Eritroblastopeniile (auto-)imune.** S-a demonstrat, în unele cazuri, prezența anticorpilor antieritropoietină, a anticorpilor antieritroblast sau prezența în plasmă a unor inhibitori în sinteza hemului. La adulți, s-a evidențiat, punctual, prezența unui mecanism autoimun mediat de anticorpi și dependent de complement.

Corolarul practic îl constituie indicația – sub formă de tratament de probă – a corticoterapiei în toate cazurile cronice. Medicația citotoxică/imuno-

supresivă (ciclofosfamidă, azatioprină) este rezervată cazurilor în care s-a demonstrat eșecul corticoterapiei.

• **Eritroblastopeniile toxice.** Dozele mari de cloramfenicol¹ pot inhiba eritropoeza, rezultând o anemie hiporegenerativă, cu reticulocitopenie, hipoplazia seriei eritroblastice în măduva osoasă și prezența de pronormoblaști vacuolați în măduva osoasă. În general, această eritroblastopenie este reversibilă.

• **Eritroblastopeniile de cauză infecțioasă.** Infecțiile virale, îndeosebi cu parvovirus B19, produc episoade de insuficiență acută a eritropoezei. Tabloul hematologic se caracterizează prin anemie normocromă, normocitară, cu reticulocitopenie marcată (0,1%), sideremie crescută și reducerea marcată a precursorilor eritrocitari în măduva osoasă. În general, aceste episoade eritroblastopenice sunt autolimitate (10-14 zile) și fără consecințe severe la copilul la care eritrocitele au o durată de viață normală.

La bolnavii cu anemie hemolitică cronică însă, se poate instala o anemie hiporegenerativă severă (exemplu: crizele aplastice Owren-Gasser din sferocitozele ereditare).

Diagnosticul diferențial al anemiilor normocitare/macrocitare hiporegenerative este prezentat în tabelul 13.XVI.

TABELUL 13.XVI

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ANEMIILOR NORMOCITARE/MACROCITARE HIPOREGENERATIVE

Etapile diagnosticului

1. Excluderea macrocitozelor neînsoțite de anemie
 - hepatopatii
 - hipotiroidism
 - trisomia 21
 - „marile reticulocitoze” (boala hemolitică compensată; este vorba de o falsă macrocitoză prin creșterea VEM, datorită taliei mari a reticulocitelor)
2. Excluderea anemiilor hiporegenerative de cauză nonhematologică (cel mai frecvent, normocitare și normocrome)
 - inflamații cronice
 - insuficiență renală cronică
 - endocrinopatii (hipotiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipogonadism, hipopituitarism)
3. Diagnosticul diferențial al anemiilor normocitare/macrocitare, hiporegenerative, de cauză hematologică
 - Se face prin examenul măduvei osoase
 - 3.1. Măduva osoasă eritroblastopenică

¹ Constituie toxicitatea dependentă de doză a cloramfenicolului, diferită de reacția idiosincrazică (a se vedea și aplaziile medulare).

- Anemia Blackfan-Diamond
- Eritroblastopenia tranzitorie
- Eritroblastopenia acută în infecția cu parvovirus B19
- Eritroblastopeniile toxice
- 3.2. Măduva osoasă megaloblastică
 - Carența de foliați sau de vitamina B₁₂
 - Malabsorbția vitaminei B₁₂ sau a foliaților
 - Anomalii congenitale ale metaboliților foliaților sau vitaminei B₁₂
 - Consum exagerat de foliați pentru eritropoieză
 - Anemia megaloblastică tiamino-dependentă
 - Sindromul Pearson
 - Anomaliile de sinteză a acizilor nucleici (aciduria orotică și sindromul Lesch-Nyhan)
- 3.3. Măduva osoasă eritroblastică și diseritropoietică
 - Diseritropoiezele congenitale (tipurile I, II și III)
 - Eritroporfiria congenitală
 - Anemiile sideroblastice congenitale sau câștigate
 - Mielodisplazii
- 3.4. Măduva osoasă hipoplazică sau deșertică¹
 - Aplazii medulare congenitale sau câștigate
 - Mielofibroza acută: LAM-M7
 - Osteopetroza
- 3.5. Măduva osoasă invadată
 - Hemopatii maligne (leucemii acute, limfoame maligne non-hodgkiniene, boală Hodgkin)
 - Tumori solide (neuroblastom, sarcom Ewing, rabdomiosarcom)
 - Hemofagocitoza (sindromul de activare macrofagică)
- 3.6. Măduva osoasă necaracteristică
 - Hemoglobine cu afinitate scăzută pentru oxigen
 - Anemii prin cauze multiple

¹ Necesită confirmare prin *biopsie* osteomedulară.

APLAZII MEDULARE

Termenul de aplazie medulară definește un grup de boli – congenitale sau dobândite – caracterizate prin insuficiență globală a hematopoiezei, prin afectarea globală a precursorilor hematopoietici din măduva osoasă.

Mecanisme de producere. Aplaziile medulare pot fi consecința a 4 categorii de mecanisme patogene:

- anomalii intrinseci ale celulelor stem hematopoietice (deficit, epuizare, distrugere);
- anomalii de reglare a hematopoiezei (deficitul/defectul factorilor de creștere hematopoietici, al citokinelor și/sau al interacțiunilor între diferitele celule medulare);

- afectarea micromediului medular, inclusiv înlocuirea țesutului medular cu elemente ale altor țesuturi, cu excepția celulelor neoplazice;
- invazia măduvei osoase de către țesuturi neoplazice.

Etiologie. Este prezentată în tabelul 13.XVII.

TABELUL 13.XVII

ETIOLOGIA APLAZIILOR MEDULARE LA COPIL

1. Aplazii medulare congenitale
 - 1.1. Aplazii medulare congenitale propriu-zise
 - Aplazia medulară congenitală (Fanconi)
 - Diskeratoza congenitală (sindromul Zinsser-Engman-Cole)
 - Disgenezia reticulară
 - 1.2. Sindroame hematologice congenitale, care pot evolua spre o aplazie medulară
 - Sindromul Shwachman
 - Amegacariocitoza asociată cu aplazia radiusului (sindromul TAR)
 - 1.3. Sindroame nonhematologice congenitale, care pot asocia în evoluție și o aplazie medulară
 - Trisomia 21
 - Sindromul Seckel
 - Sindromul Dubowitz
 - Sindromul Pearson
2. Aplazii medulare câștigate
 - 2.1. De cauze toxice
 - Prin toxicitate directă asupra celulelor stem din MO: benzen, radiații ionizante, chimioterapie
 - Prin mecanism idiosincrazic (cloramfenicolul, unele anti-epileptice, AINS, sărurile de aur)
 - 2.2. Aplaziile medulare postvirale
 - Virusuri hepatice: VHB, VHC¹
 - Virus citomegalic, virus Epstein-Bar, HIV, virus urlian, parvovirusuri
 - 2.3. De cauze imunologice
 - Fasciita cu eozinofile (sindromul Schulmann)
 - Disgamaglobulinemiile
 - Bolile autoimune severe
 - 2.4. Cauze hematologice
 - Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
 - Aplaziile medulare preleucemice
 - 2.5. Aplaziile medulare idiopatice²

¹ Sunt implicate mecanisme autoimune declanșate de infecții.

² Cele mai frecvente, peste 50% din aplaziile medulare câștigate.

Tablou clinic. Toleranța și manifestările clinice sunt în funcție de intensitatea pancitopeniei: sindrom anemic, sindrom hemoragic (secundar trombocitopeniei) și complicații infecțioase datorate neutropeniei. În mod caracteristic, lipsește sindromul tumoral (sindromul infiltrativ visceral).

Examen paraclinice. Hemograma. Demonstrează prezența anemiei normocrome, normocitară (uneori

macrocitară), hiporegenerativă, a leuconeutropeniei și trombocitopeniei.

Examenul măduvei osoase. În aplaziile medulare, măduva osoasă este hipoplazică, seriile hematopoietice normale fiind slab reprezentate. Țesutul gras medular este în cantitate crescută. De asemenea, pot predomina celulele reticulare, limfocitele, plasmocitele, mastocitele sau eozinofilele. Este importantă afirmarea absenței invaziei măduvei osoase de către celule blastice sau alte celule neoplazice. Pentru afirmarea corectă a diagnosticului, biopsia osoasă este indispensabilă.

Examenul pentru diagnosticul clinic. Uneori, practicarea acestora este orientată de contextul clinic de apariție a aplaziei medulare (antecedentele familiale, contactul cu toxice, medicamente, hepatita acută virală recentă sau unele anomalii clinice specifice depistate la examenul clinic, ca în cazul malformațiilor asociate aplaziilor medulare congenitale).

Trebuie, de asemenea, practicate sistematic cariotipul medular, testul HAM, examenul serologic viral și alte examene sugerate de datele examenului clinic.

Culturile din măduva osoasă sunt rareori necesare în practica de rutină.

Aplazii medulare congenitale

Aplazia medulară congenitală Fanconi

Este cea mai frecventă dintre aplaziile congenitale. Este o boală familială, ereditară, cu transmisie autozomal recesivă și penetranță variabilă (expresia genotipului poate fi modificată de alți factori genetici sau de mediu). Starea de heterozigot este apreciată a avea o frecvență de 1/100-1/300 în populația generală. Boala afectează, totuși, mai frecvent sexul masculin.

Etiopatogenic, este implicat un deficit ereditar al mecanismului de reparare al ADN la nivelul tuturor celulelor. Această deficiență este cauza aplaziei medulare, a anomaliilor asociate, ca și a anomaliilor cariotipului demonstrate în această boală.

Clinic, primele manifestări hematologice se notează – în medie – între 1,5 și 22 ani, dar diagnosticul este posibil atât în perioada de nou-născut, cât și la vârsta de adult. La debut, se notează mai frecvent manifestări datorate trombocitopeniei

(echimoze, purpură) sau neutropeniei (complicații infecțioase); în timp se instalează și sindromul anemic, de severitate variabilă.

Anomaliile congenitale asociate sunt prezente la 2/3 din cazuri și divers asociate:

- hipostatură, retard al creșterii (datorată unui deficit de STH la unii bolnavi);
- microcefalie, cel mai frecvent fără întârziere psihomotorie asociată;
- facies particular (triunghiular, cu micrognatism, epicanthus, strabism);
- anomalii cutanate: zone depigmentate, pete café au lait, colorație brună a pielii;
- anomalii ale coloanei vertebrale și ale altor segmente ale scheletului, în special ale radiusului (hipoplazie tenară, malformații ale policelui, absența radiusului ș.a.);
- hipogonadism, retard pubertar;
- alte malformații organice: cardiovasculare (frecvente), renale (frecvente), oculare (microftalmie).

Examene paraclinice: au valoare deosebită pentru diagnostic:

Examenul sângelui periferic, care relevă pancitopenia; anemia este, de obicei, macrocitară (VEM = 95-105 fl); macrocitoza poate preceda anemia;

Examenul măduvei osoase este caracterizat prin hipocelularitate, toate seriile hematopoietice fiind slab reprezentate; țesutul gras medular este în cantitate crescută și pot predomina celulele reticulare, plasmocitele și mastocitele.

Electroforeza hemoglobinei demonstrează creșterea HbF la valori de 5-15% și care poate antedată dezvoltarea aplaziei medulare. Testul Kleinhauer-Betke evidențiază distribuția parțială a HbF la nivelul eritrocitelor.

Cariotipul medular are valoare deosebită pentru diagnosticul etiologic, evidențiind rupturile cromozomiale spontane sau – mai ales – provocate de contactul cu un agent alchilant in vitro. Și în limfocitele din sângele periferic se evidențiază un procentaj crescut de rupturi cromozomiale (10-70%), rearanjamente, schimburi între cromatide și endoreduplicații. În general, anomaliile cromozomiale precedă apariția aplaziei medulare.

Diagnosticul etiologic se stabilește prin practicarea sistematică a examenelor complementare pentru decelarea anomaliilor asociate evocatoare (radiografie de schelet, ecografie renală, examen oftalmologic ș.a.).

Diagnosticul prenatal este posibil fie prin studiul cariotipului fetal, fie – în cazul în care familia a fost deja studiată cu mijloacele biologiei moleculare – prin evidențierea modificărilor specifice ale genelor.

Evoluția se face, de regulă, spre agravarea aplaziei medulare; înainte de introducerea terapiei androgenice, evoluția era constant spre deces în a 2-a decadă de viață prin hemoragie, infecții sau complicații ale terapiei transfuzionale cronice.

Este de notat, de asemenea, complicarea cu o leucemie acută nonlimfoblastică, cu evoluție cel mai frecvent mortală (în 10-30% din cazuri). La vârsta de adult, există un risc crescut pentru apariția cancerelor epidermice.

Alte aplazii medulare congenitale

- **Diskertoza congenitală** (boala Zinsser-Engman-Cole) este o formă de aplazie medulară congenitală mai rară decât precedenta.

Clinic, asociază:

- displazie ectodermală cu afectare cutanată (hiperpigmentare reticulară), a fanerelor (dystrofia ungueală) și a mucoaselor (leucoplazii);
- hipostatură;
- aplazie medulară, la 50% din bolnavi și debutând în jurul vârstei de 15 ani.

Absența anomaliilor scheletice și viscerale constituie elementul de diferențiere față de anemia Fanconi.

Și în diskertoza congenitală se notează un risc crescut de dezvoltare a cancerelor.

- **Sindromul Seckel** este foarte rar, asociind, clinic, hipostatură, microcefalie, facies particular (nanismul „cu cap de pasăre”), retard intelectual și evoluție spre aplazie medulară (în 25% din cazuri).

- **Sindromul Shwachman** este caracterizat clinic prin insuficiență pancreatică exocrină, neutropenie și evoluție spre aplazie medulară în 25% din cazuri.

Aplazii medulare câștigate

Clinic, debutul acestora se face, obișnuit, prin sângerări datorate trombocitopeniei, instalându-se apoi sindromul anemic și complicațiile legate de neutropenie. Absența adenopatiilor și a hepatosplenome-

galiei este un semn important distinctiv față de neoplaziile hematologice.

Examenе complementare: au importanță pentru diagnostic:

- examenul sângelui periferic, care demonstrează o pancitopenie severă;
- examenul măduvei osoase, care evidențiază o celularitate globală scăzută („măduvă deșertică”), cu creșterea țesutului adipos, predominanța limfocitelor, plasmocitelor, a celulelor reticulare și – uneori – prezența zonelor de necroză hemoragică;
- culturile din măduva osoasă, cu reducerea marcată a precursorilor eritrocitari și ai granulocitelor;
- cariotipul medular normal (ca și cariotipul efectuat în limfocitele din sângele periferic).

Hemoglobina F poate fi ușor crescută (peste 2%). La unii bolnavi, este posibilă demonstrarea prezenței limfocitelor T supresoare active în împiedicarea creșterii coloniilor eritroide și granulocitare în culturile celulare din măduva osoasă.

Variante etiologice de aplazii medulare câștigate

- **Aplazii medulare de cauze toxic-medicamentoase.** Cloramfenicolul este responsabil de peste 50% din aplaziile medulare toxice, conform unor statistici. Alte medicamente implicate sunt sulfamidele, fenilbutazona, unele anticonvulsivante și sărurile de aur.

Aplaziile medulare toxice pot fi realizate prin două categorii de mecanisme:

- mecanism idiosincrazic, independent de doză, implicat în cazul a 1/24 000-1/60 000 din persoanele care au primit cloramfenicol.

Se realizează o aplazie medulară severă (cu zone necrotice-hemoragice în măduva osoasă) și ireversibilă. Nu există alt tratament, cu excepția transplantului de măduvă osoasă;

- mecanism dependent de doză, care intervine în cazul radiațiilor ionizante, al drogurilor citostatice și al unor solvenți organici, ca benzenul.

- **Aplazii medulare posthepatitice.** Obișnuit, este vorba de HVC, dar aplazii medulare pot surveni în orice tip de hepatită. Frecvent, se realizează aplazii medulare severe. Patogenetic, este implicat un mecanism autoimun declanșat de infecția virală; pot exista răspunsuri terapeutice notabile la terapia imunosupresivă.

• **Aplazii medulare din infecțiile bacteriene severe.** În infecțiile bacteriene severe (inclusiv în infecția tuberculoasă severă) se poate nota apariția aplaziilor medulare, dar legătura etiopatogenică este mai puțin clară în prezent.

• **Aplazii medulare autoimune.** Pot fi realizate în contextul unei boli autoimune cunoscute (de exemplu, LES), dar și în absența unui context de boală autoimună, ceea ce justifică încercarea terapiei imunosupresive în cazul oricărei aplazii medulare idiopatice.

Prognosticul aplaziilor medulare câștigate. Prognosticul este grav, chiar în condițiile unei terapii suportive adecvate. 2/3 din bolnavi decedază în primele 6 luni de la diagnostic și vindecările spontane se înregistrează doar în 10-20% din cazuri. În cazurile cu evoluție mai îndelungată, în absența unui efect favorabil al tratamentului imunosupresiv și în absența posibilității efectuării unui transplant de celule stem hematopoietice, 1/3 din bolnavi evoluează spre deces – cel mai frecvent prin complicații infecțioase – iar restul de 2/3 evoluează subacut. Terapia cu androgeni poate avea succes în aproximativ 50% din aceste ultime cazuri, cu vindecare, dar existând riscul dezvoltării ulterioare a unei leucemii sau a hemoglobinuriei paroxistice nocturne. În restul de 50% din cazuri se înregistrează o evoluție cronică, cu deces prin septicemie sau complicații hemoragice, în intervale de timp de până la câțiva ani de la debut. În general, prin terapia cu androgeni și corticoizi se obțin doar rezultate modeste sau nule în aplaziile medulare câștigate.

Tratamentul aplaziilor medulare

• Tratamentul substitutiv:

Transfuziile de sânge/preparatele de sânge. În funcție și de toleranța clinică, indicația tratamentului substitutiv este reprezentată de o valoare a hemoglobinei circulante sub 7 g/dl și pentru un număr de trombocite < 10 000 / μ l, în prezența sindromului hemoragic. Tratamentul transfuzional este grevat de riscul important al alloimunizării; în special în cazul plachetelor, transfuziile trebuie utilizate cu parcimonie. În acest sens, o serie de precauții sunt unanim recomandate:

- Utilizarea de produse de sânge de la donatori fenotipic compatibili, deleucocitizate (filtrate), eventual serologic negative pentru virusul citomegalic.
- Vaccinarea anti-VHB.
- Tratamentul chelator de fier în caz de risc de supraîncărcare marțială.

Profilaxia infecțiilor și tratamentul puseelor febrile/infecțioase la copilul neutropenic. Copii cu granulocite < 500/ μ l (ca și în cazul utilizării terapiei imunosupresive agresive) au indicația unei profilaxii antiinfecțioase pe cale orală (ofloxacin – Tarivid® 3 $\times$ 200 mg/zi la copilul mare și amfotericină B suspensie 1 mg/kg/zi, în priză unică).

Bolnavii cu un număr de granulocite < 1 000/ μ l, care prezintă un puseu febril ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), care nu se datorește unor reacții medicamentoase și care nu este secundar unui produs de sânge și/sau care au semne de infecție trebuie îngrijiiți adecvat:

– Internare obligatorie în spital; examen clinic, cu atenție pentru zonele posibile porți de intrare: pielea, mucoasele, sinusurile feței, cordul/plămânul/abdomenul, regiunea perianală, cateterele venoase etc.

– Explorări etiologice, de urgență: cel puțin 2 hemoculturi, urocultură, lavaj bronșic în cazul unui infiltrat pulmonar și, dacă există posibilitățile tehnice, frotiu și culturi de la nivelul leziunilor locale, radiografie pulmonară.

– Inițierea unei terapii antiinfecțioase acoperitoare, parenterală, pe baza criteriilor empirice. Cel mai des, se folosește asociația inițială¹: ceftazidim 50-150 mg/kg/zi în 3 prize i.v., vancomicină 20-40 mg/kg/zi în 4 perfuzii endovenose scurte de 1 oră și un aminoglicozid (netilmicină 6-7,5 mg/kg/zi în 3 prize i.v. sau amikacin 15 mg/kg/zi în 2 prize i.v.). Dacă febra și neutropenia persistă peste 1 săptămână se adaugă un preparat antimicotic: amfotericină B 0,1-0,25 până la 1,5 mg/kg/zi, în perfuzie endovenosă de 3-4 ore, diluat în glucoză 5%. Terapia antiinfecțioasă va fi modificată în raport de răspunsul clinic și de datele antibiogrammei.

– Administrarea de factori de creștere hematopoietici (G-CSF, Neupogen® = 5-10 μ g/kg/zi s.c.).

Proscrierea tuturor medicamentelor cu toxicitate posibilă.

¹ Poate fi înlocuită de Tienam® (imipenem/cilastatin) 60 mg/kg/zi în 4 prize i.v. sau Meronem (meropenem) 20 mg/kg/doză i.v. la fiecare 8 ore, ca monoterapie foarte eficientă.

• Tratamentele etiopatogenice:

Terapia imunosupresivă. Are indicații în special în cazul aplaziilor medulare posthepatice, al aplaziilor survenite în contextul bolilor autoimune, dar și al aplaziilor medulare severe idiopatice. Se utilizează:

– Ciclosporina A (CSA) în doză de 3-6 mg/kg/zi p.o.; în caz de răspuns favorabil, trebuie continuată până la normalizarea tabloului sanguin periferic și apoi – redusă foarte lent. Ameliorarea hematologică necesită 2-3 luni de terapie, iar durata totală poate fi de 1-2 ani.

– CSA + globulină antitimocitară/antilimfocitară (ATG/ALG, în doză de 0,75 ml/kg/zi, în perfuzie endovenoasă de 8-12 ore pe cateter venos central, timp de 5 zile consecutiv, Z1-Z5).

– CSA + ATG/ALG + metilprednisolon (1 mg/kg i.v. în primele 5 zile, în bolus, cu 30 minute înaintea perfuziei de ATG/ALG, apoi 1 mg/kg/zi p.o. în priză unică până în Z14 și cu reducerea progresivă a dozelor, până la întrerupere în Z28), în asociere cu factori de creștere (G-CSF¹, 10 μg/kg/zi s.c., Z1-Z90), în formele cele mai severe.

Androgenii. Pot fi activi în aplaziile medulare de toate tipurile, dar în special în anemia Fanconi (răspuns favorabil în 50% din cazuri). Se utilizează în special esterii testosteronului = testosteron propionat 1-2 mg/kg/zi (maximum 60 mg/zi) p.o. sau 400-600 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni. Androgenii sintetici (oximetolon – Anapolon®, în doze de 4-5 mg/kg/zi p.o.) au efecte virilizante mai reduse. Răspunsul hematologic devine evident abia după 2-3 luni de tratament și constă în: creșterea celularității medulare, creșterea numărului reticulocitelor și – apoi – a nivelului hemoglobinei circulante, creșterea leucocitelor (obișnuit, răspuns mai puțin complet) și, în final, creșterea numărului plachetelor (de asemenea moderată). Pentru obținerea unui răspuns complet sunt necesare 6-12 luni de tratament.

Complicațiile androgenoterapiei constau în virilizare (hirsutism, acnee, voce joasă, hipertrofie peniană/clitoridiană), apariția chisturilor hemoragice hepatice (pelioza hepatică) și a hepatoamelor maligne.

Terapia androgenică se asociază, obișnuit, cu doze mici de prednison p.o. (5-10 mg/zi) pentru reducerea tendinței la echimoze, reducerea toxicității hepatice și întârzierea accelerării vârstei osoase.

Când nivelul hemoglobinei ajunge sub tratament la valori normale, se poate tenta scăderea lentă a dozelor de androgeni; mulți bolnavi necesită însă

continuarea terapiei pentru a susține răspunsul hematologic, în timp ce alții dezvoltă rezistență la terapia androgenică.

Factorii de creștere hematopoietică. Utilizarea rGM-CSF² (250 μg/m²/zi s.c.) pe perioade îndelungate (până la 90 zile) a fost decepționantă pentru tratamentul de fond. În schimb, factorii de creștere pot fi indicați în situații deosebite (exemplu, în episoadele de neutropenie severă asociate cu infecții) și sunt, în prezent, în componența unor scheme terapeutice pentru formele severe și foarte severe de aplazie medulară, ca agenți mobilizatori ai celulelor stem proprii.

Transplantul de măduvă osoasă (TMO):

– TMO cu donator HLA compatibil familial constituie, în prezent, indicația de elecție în aplaziile medulare severe. În 60-70% din cazuri TMO este acceptat și valorile sângelui periferic revin la normal. În formele mai puțin severe, susceptibile de a răspunde la tratamentul imunosupresiv, TMO reprezintă indicația de a doua intenție.

– TMO cu donator histoidentic nonfamiliar este grevat de un risc mai mare de eșecuri și de reacții adverse.

Pancitopenii datorate înlocuirii măduvei osoase prin țesut nehematopoietic sau prin invazia măduvei osoase

Astfel de insuficiențe medulare câștigate, pot fi consecința unor variate afecțiuni primare.

Neuroblastomul. După cum este cunoscut, neuroblastomul produce, frecvent, metastaze în măduva osoasă (ceea ce constituie și un criteriu de diagnostic).

Osteopetroza. Se manifestă – frecvent – prin anemie și trombocitopenie prin sufocarea măduvei osoase cu țesut osos, ca și printr-un grad de hipersplenism. Morfologia eritrocitelor în sângele periferic este, frecvent, anormală: eritrocite „în lacrimă“, ovalocite, „în picătură“; pot fi prezente și eritrocite nucleate în sângele periferic. TMO s-a demonstrat a fi eficient în unele cazuri.

Mielofibroza. Este foarte rară la sugar și copil. Se manifestă prin anemie severă, cu morfologie anormală a leucocitelor („în lacrimă“, ovalocite) și prezența de eritrocite nucleate în sângele periferic,

¹ G-CSF – granulocyte colony stimulating factor.

² rGM-CSF – granulocyte/macrophage colony stimulating factor obținut prin tehnologie recombinată.

prin valori crescute ale leucocitelor în sângele periferic (anemie leucoeritroblastică) și prin hepatosplenomegalie, datorită focarelor de hematopoieză extramedulară. Necesită practicarea biopsiei osteomedulare, puncția medulară putând fi „albă”. Se întâlnesc grade variabile de fibroză (la colorația pentru reticulină) și – frecvent – anomalii de cariotip (trisomie 8, trisomie 9, monosomie 7, complete sau parțiale).

Aplaziile medulare preleucemice. Se caracterizează prin aspect reticular al aspiratului medular inițial; necesită biopsie osteomedulară, pentru evidențierea insulelor de infiltrație blastică. Răspunsul este rapid la corticoterapia de scurtă durată, ceea ce este un alt aspect caracteristic.

Sindroamele hemofagocitice. Sindroamele hemofagocitice familiale sau câștigate (infecția cu virus citomegalic, cu virus Epstein-Bar) se pot manifesta prin pancitopenie.

- **Limfohistiocitoza familială eritrofagocitică** (Farquar) este o formă caracteristică copilului în vârstă de sub 3 ani. Se manifestă prin febră, anorexie, vârsături, scădere ponderală, iritabilitate și hepatosplenomegalie. În evoluție, se instalează limfadenopatii, iar în stadiile finale, afectare hepatică, a SNC și hemoragii. Histologia ganglionară este caracteristică pentru diagnostic: proliferare histiocitară (histiocite cu caracter benign), cu hemofagocitoză, însoțită inițial de proliferare și – în final – de depleție limfocitară.

- **Histiocitoza sinusală cu limfadenopatie masivă** (boala Rosari-Dorfman) se manifestă prin adenopatii (cel mai frecvent, cervicale) și prin variate leziuni extranodale (cutanate, nazale, la nivelul cavităților paranazale, în țesuturile moi, orbită, os, glande salivare, SNC). Hepatosplenomegalia este neobișnuită la debut. Se notează și o tendință crescută la manifestări autoimune (AHAI – anemie hemolitică autoimună –, manifestări reumatoide). Biopsia ganglionară are valoare diagnostică, evidențiind proliferarea histiocitară în sinusurile ganglionare; centrul germinativ rezidual sunt hiperplazici. Pot exista arii de necroză ganglionară, iar capsula ganglionului este îngroșată, fibroasă. Limfocitoza este caracteristică.

SINDROAME MELODISPLAZICE (SMD)

Sunt foarte rare la copil. Anemia – datorată eritropoiezei ineficiente și rezistenței la tratamentele uzuale – este asociată cu anomalii și ale altor linii

hematopoietice (leuconetropenie și/sau trombocitopenie). Măduva osoasă este normocelulară, dar caracterele dishematopoietice sunt evidente la nivelul uneia sau mai multor linii hematopoietice.

Se crede că ele sunt consecința unei anomalii câștigate a ADN, survenind la nivelul uneia sau – mai probabil – mai multor cromozomi la nivelul unei celule progenitoare (celula stem pluripotentă). Etiologic, sindroamele displazice pot surveni fără o cauză aparentă sau pot fi secundare (în anemii aplastice, hemoglobinurie paroxistică nocturnă ș.a.).

Cariotipul medular poate fi anormal (cel mai frecvent, este vorba de anomaliile 5q-, -7, +8).

Tratamentul este simptomatic (substitutiv).

La mulți bolnavi, evoluția se face spre o leucemie acută nonlimfoblastică după un număr de ani (constituie stări preleucemice).

La copil sunt prezente în special SMD primare (asociate monosomiei 7). Tabelul 13.XVIII prezintă clasificarea sindroamelor mielodisplazice.

Monosomia 7 poate fi observată la bolnavii tratați anterior cu citostatice (de obicei, asociată cu alte anomalii cromozomiale) sau ca anomalie izolată, survenind de novo. În sângele periferic se notează anemie, trombocitopenie și neutropenie de intensitate variabilă. Monocitoza este prezentă la 20% din bolnavi, la cei mai mulți coexistând cu hepatosplenomegalie. Este caracteristică și susceptibilitatea crescută la infecții a acestor bolnavi, datorită anomaliilor chemotaxismului neutrofilelor și monocitelor. Prognosticul este nefavorabil, cei mai mulți bolnavi având un risc particular de dezvoltare a unei leucemii acute nonlimfoblastice.

ANEMII DISERITROPOIETICE

Sunt un grup de anemii caracterizate prin: celularitate normală a măduvei osoase, linie eritroblastică prezentă și bogat reprezentată, dar cu eritropoieză ineficientă (reticulocitele sunt normale sau scăzute); eritroblaștii au anomalii morfologice notabile. Tabloul clinic este dominat de sindromul anemic, cu debut la vârste variabile (din perioada de nou-născut și până la adult, vârsta medie fiind de 15 ani).

Diseritropoieze congenitale

Sunt anemii foarte rare, familiale și cu etiologie necunoscută.

TABELUL 13.XVIII

CLASIFICAREA FAB A SINDROAMELOR MIELODISPLAZICE

Tipul SMD	Aspectul măduvei osoase		Examenul sângelui periferic	
	Mieloblaști (%)	Prezența sideroblaștilor inelari (%)	Mieloblaști (%)	Monocite
I. Anemia refractară	< 5	< 15	< 1	—
II. Anemia refractară cu sideroblaști inelari	< 5	≤ 15	< 1	—
III. Anemia refractară cu exces de blaști (AREB)	5 - 20 ¹	—	< 5	—
IV. Anemia refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-t)	> 20 - 30 și/sau prezența corpiilor Auer	—	< 5	—
V. Leucemia mielomonocitară cronică (LMMC) ²	≥ 20	—	< 5	> 10 ⁶ / l

¹ În special mieloblaști și promielocite.

² Bolnavii prezintă, clinic, splenomegalie, hepatomegalie, adenopatii, infiltrații cutanate nodulare, paloare și - uneori - echimoze.

Tipul 1 de anemie diseritropoietică congenitală. Reprezintă aproximativ 15% din acest grup de anemii. Transmiterea ereditară este autozomal recesivă. Se caracterizează prin anemie macrocitară, cu o notă hemolitică (copiii sunt subicterici și prezintă splenomegalie). Rar, se pot nota și alte anomalii asociate (pigmentație anormală a pielii, anomalii ale degetelor ș.a.). Măduva osoasă prezintă anomalii morfologice evidente ale eritroblaștilor (aspect megaloblastoid, binuclearitate, punți cromatinice internucleare); și eritrocitele sângelui periferic au anomalii morfologice, precum: anizocitoză, poikilocitoză, punctații bazofile. Se notează și liza hematiilor în mediu acid (test HAM pozitiv).

Tipul 2 de anemie diseritropoietică congenitală. Este responsabil de aproximativ 60% din cazurile de diseritropoieză congenitală, transmiterea ereditară fiind autozomal recesivă. Anemia este normocitară, cu o notă hemolitică mai marcată; eritrocitele demonstrează anomalii morfologice evidente: contur neregulat, hematii în picătură, anizocitoză, punctații bazofile. Măduva osoasă este caracterizată prin eritroblastoză și anomalii morfologice ale eritroblaștilor (multinuclearitate, mitoze multipolare, kariorrhexis). Liza hematiilor în mediu acid este, de asemenea, caracteristică. În majoritatea cazurilor s-a evidențiat prezența unui autoanticorp (anti-HEMPAS), din clasa IgM, specific pentru un antigen al eritrocitelor tipului II de anemie diseritropoietică.

Tipul 3 de anemie diseritropoietică congenitală. Reprezintă 15% din aceste anemii; transmiterea

ereditară este de tip autozomal dominant. Anemia este macrocitară. Măduva osoasă se caracterizează prin precursori eritrocitari de talie mare (gigantoblastoză) și multinuclearitate pronunțată a eritroblaștilor.

Tipul 4 de anemie diseritropoietică congenitală. Este rar; seamănă morfologic cu tipul 2, de care se diferențiază însă prin absența anomaliilor serologice asociate.

Tratamentul diseritropoiezelor congenitale constă în transfuziile de masă eritrocitară la intervale repetate, în caz de anemie severă (în special în tipul 2), cu toate precauțiile necesare în tratamentul transfuzional cronic și - în primul rând - asociind tratament chelator al fierului. Splenectomia poate fi efectuată în cazurile de anemie diseritropoietică congenitală cu componentă hemolitică suficient de puternică încât să determine necesitatea tratamentului transfuzional cronic (de asemenea, în special în tipul 2).

ANEMII HEMOLITICE

Sunt anemii - în general - normocrome, normocitare, hiperregenerative (numărul absolut de reticulocite depășind 100 000/μl) datorate distrucției crescute de eritrocite (hemolizei patologice). Uneori, în caz de reticulocitoză importantă, anemia poate avea un caracter macrocitar, doar în sindroa-

mele talasemice anemia este microcitară și hiper-cromă.

Hemoliza fiziologică și hemolizele patologice

Zilnic, se distrug în mod normal aproximativ 1% din eritrocitele circulante (durata de viață a acestora în circulație fiind de cca 120 zile). „Îmbătrânirea“ eritrocitelor are ca urmări scăderea echipamentului lor enzimatic, scăderea producerii de energie biologică, perturbarea activității pompei de sodiu membranare dependente de ATP și fragilizarea lor față de stresul osmotic. Modificarea deformabilității eritrocitelor le face mai susceptibile sechestrării în sinusoidele hepatosplenice.

Locul major de distrucție a eritrocitelor în hemoliza fiziologică este microcirculația splenică. Soarta produselor care rezultă din distrugerea hematiilor este diferită:

- lipidele și proteinele sunt catabolizate local și reutilizate în procesele de sinteză la nivelul organismului;
- fierul este reutilizat pentru hemoglobinosinteză;
- hemul (nucleul protoporfirinic) este catabolizat la bilirubină, care – după conjugare hepatică – este eliminată prin bilă.

Distrugerea zilnică de eritrocite este compensată de neoproducerea acestora în măduva osoasă și eliberarea acestora din compartimentul medular sub forma eritrocitelor tinere (reticulocite).

Hemolizele patologice reprezintă distrugerea în exces de hematii, cu scurtarea duratei de viață a acestora. După locul distrucției eritrocitare în exces se disting hemolizele extravasculare și hemolizele intravasculare.

A. În hemolizele extravasculare, distrugerea crescută de eritrocite se produce în sistemul reticulo-endotelial din splină și ficat.

Semnele directe de hemoliză sunt: scurtarea duratei de viață a eritrocitelor, anemia și semnele de catabolism crescut al hemoglobinei (icter, urină și scaune pleocrome, creșterea nivelului bilirubinei neconjugate în ser, creșterea urobilinogenului urinar și a eliminărilor fecale de urobilinogen și stercobilinogen, creșterea nivelurilor fierului seric).

Semnele indirecte de hemoliză tin de hiperplazia compensatoare a măduvei osoase eritropoietice (hiper-

plazia eritroblastică la examenul aspiratului medular, reticulocitoza și prezența de eritrocite tinere în circulație, responsabilă de macrocitoză și policromatofilie, înlocuirea măduvei osoase grăsoase cu măduvă hematopoietică și expansiunea măduvei osoase la nivelul segmentelor osoase care o conțin¹, precum și prezența hematopoiezei extramedulare, la nivel hepatosplenic, în ganglionii limfatici, sub forma „maselor“ pseudotumorale paravertebrale).

Hepatosplenomegalia este și ea un semn al hemolizei patologice extravasculare.

B. În hemolizele intravasculare, semnele patognomonice tin de distrugerea crescută intravasculară a eritrocitelor, cu eliberare crescută de hemoglobină în circulație (creșterea hemoglobinei libere în plasmă la peste 1 ng/dl, scăderea haptoglobinei serice, creșterea concentrației complexului methemoglobină/albumină, hemoglobinuria și sideruria).

De notat că distrugerea crescută de eritrocite nu semnifică în mod necesar prezența anemiei; capacitatea de compensare a măduvei osoase poate contrabalansa distrugerea unei cantități de hematii de 6-8 ori mai mari decât normalul.

Hemolizele compensate sunt caracterizate prin prezența unui număr normal de hematii în sângele periferic și a unei concentrații normale de hemoglobină; în schimb, numărul reticulocitelor este crescut, durata de viață a eritrocitelor este scurtată și sunt prezente semnele de catabolism accentuat al hemoglobinei.

Hemolizele decompensate au drept markeri anemia severă, creșterea numărului de reticulocite, scurtarea marcată a duratei de viață a eritrocitelor, icterul cu hiperbilirubinemie neconjugată și reprezintă bolile hemolitice. Bolile hemolitice pot fi constituționale sau dobândite.

Clasificarea etiopatogenică a anemiilor hemolitice

Este prezentată în tabelul 13.XIX.

¹ În hemolizele constituționale cronice sunt caracteristice leziunile scheletice datorate expansiunii măduvei osoase hematofomatoare: lărgirea diploei oaselor craniene, turcefalie, aspectul radiologic de craniu „în perie“, leziuni ale coloanei vertebrale (osteoporoză, vertebre „în os de pește“, subțierea corticalei oaselor lungi și lărgirea canalului medular, aspect balonizat, exsuflat, pseudochistic al falangelor ș.a.

TABELUL 13.XIX

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A ANEMIILOR HEMOLITICE

A. Anemii hemolitice constituționale

1. Anemii prin anomalii ale membranei eritrocitare
 - Sferocitoza ereditară
 - Eliptocitoza ereditară
 - Stomatocitoza ereditară
 - Xerocitoza
 - Piropoikilocitoza ereditară
 - A- β -lipoproteinemia
2. Anemii hemolitice prin deficite enzimatice ereditare
 - Deficitul de G6PD
 - Deficitul de piruvat kinază
 - Alte deficite enzimatice responsabile de producerea unei anemii hemolitice cronice (deficitul enzimelor metabolismului glutationului, deficitul enzimelor glicolitice: deficitul de glucozo-fosfat izomerază, deficitul de triozo-fosfat izomerază ș.a.).
 - Deficitele enzimelor căii metabolice a nucleotidelor (deficitul de pirimidin-5'-nucleotidază, deficitul de ATP-ază ș.a.)
3. Anemii hemolitice prin anomalii ale hemoglobinei
 - Anomaliile structurale ale hemoglobinei (hemoglobinoze: hemoglobinoza S - drepanocitoza, hemoglobinoza C, hemoglobinoza D, hemoglobinoza E, hemoglobinoza F, hemoglobinele instabile - termolabile, hemoglobinele cu afinitate anormală pentru oxigen ș.a.)
 - Anomaliile cantitative de sinteză ale lanțurilor globulinice (hemoglobinopatii): sindroamele α -talasemice, sindroamele β -talasemice

B. Anemii hemolitice câștigate

1. Corpusculare
 - Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)
2. Extracorpusculare
 - Prin mecanisme nonimunologice: prin factori mecanici, termici, toxici, infecțioși, anemia hemolitică microangiopatică (CID, SHU, PTT)
 - Prin mecanisme imunologice:
 - hemolizele prin izoimunizare în sistemul D (Rh) sau ABO
 - hemolizele prin alloimunizare (posttransfuzionale)
 - anemiile hemolitice autoimune, secundare sau idiopatice.

CID: coagulare intravasculară diseminată; SHU: sindrom hemolitic-uremic; PTT: purpură trombocitopenică trombocitară.

Etapele diagnosticului etiologic al unei anemii hemolitice

Diagnosticul etiologic al unei anemii hemolitice trebuie să parcurgă o secvență logică, ordonată, de etape:

A. Eliminarea unei posibile anemii acute post-hemoragice (care are același aspect hematologic de

anemie normocromă, normocitară și hiperregenerativă) sau a unei reticulocitoze apărute în cursul corectării terapeutice a unor carențe de factori necesari eritropoiezei (exemplu, criza reticulocitară determinată de terapia marțială a unei anemii prin carență de fier).

B. Afirmarea hemolizei (pe baza semnelor directe și indirecte de hemoliză, ca și a semnelor biologice de hemoliză intravasculară anterior expuse).

C. Examenul frotiului de sânge periferic pentru morfologia eritocitară, aceasta putând da indicații prețioase pentru diagnosticul etiologic. Microsferocitele sunt patognomonice pentru sferocitoza ereditară, sferocitele fiind întâlnite și în anemiile hemolitice autoimune. Eliptocitele și stomatocitele, sunt semnul distinctiv al unor anomalii constituționale ale membranei eritrocitare. Acantocitele se întâlnesc în anomaliile β -lipoproteinelor. Anizopoikilocitoza, microcitoza și hipocromia marcată, asociate cu prezența hematiilor „în semn de tras la țintă” sunt caracteristice sindroamelor talasemice. Schizocitele și fragmentocitele cu morfologie bizară (de ou, de „cască de pompier” ș.a.) sunt patognomonice pentru anemiile hemolitice microangiopatice (CID, SHU, microangiopatie trombotică). În fine, prezența incluziilor intraeritrocitare la copilul nesplenectomizat (punctații bazofile, corpi Heinz) constituie un argument diagnostic în favoarea anemiilor prin intoxicații cu oxidanți, a deficitului de G6PD eritocitară, sau a prezenței hemoglobinelor instabile.

D. În cazul că frotiul de sânge periferic este normal sau necaracteristic, sunt necesare investigații etiologice țintite, vizând atât etiologiile frecvente (deficitele enzimatice eritrocitare, anemiile hemolitice autoimune, defectele de membrană eritocitară), cât și pe acelea mai rare (hemoglobinele instabile, HPN, diseritropoiezele congenitale ș.a.).

Bateria de investigații trebuie să cuprindă: testul Coombs (repetat), dozarea enzimelor eritrocitare (G6PD, piruvat kinaza), electroforeza hemoglobinei, dozajul protoporfirinilor eritrocitare, mielograma, testul HAM și fenotipul eritocitar (pentru prezența antigenului i).

E. În cazul în care și aceste investigații nu sunt concludente, cazul trebuie referit laboratoarelor de specialitate, unde pot fi practicate investigații de finețe: ektacitometria pentru anomaliile de membrană eritocitară, dozări ale enzimelor eritrocitare în afara acelor frecvente și menționate mai sus, exa-

mene pentru hemoglobinele instabile, studiul cantitativ al sintezei lanțurilor de globină ș.a.

Anemii hemolitice prin anomalii ale membranei eritrocitare

Sferocitoza ereditară (boala Minkowski-Chauffard)

Definiție și epidemiologie. Este cea mai frecventă anemie hemolitică constituțională la populațiile din Europa de Nord (frecvență de aproximativ 1/5 000 în populația generală) și se întâlnește rar la alte populații.

Este o boală familială, ereditară, transmiterea fiind predominant autozomal dominantă (75% din cazuri); 25% din cazuri nu au însă antecedente familiale, în această situație discutându-se penetranța variabilă a genei, apariția după o mutație de novo sau existența unei forme autozomal recesive foarte rare.

Variabilitatea transmisiei ereditare a bolii este legată de heterogenitatea substratului molecular al anomaliei de membrană.

Patogenie. Apariția bolii este legată de o anomalie a membranei eritrocitare care condiționează două caracteristici patologice esențiale ale hematiilor:

(a) Permeabilitatea anormal de crescută pentru Na^+ a membranei eritrocitare, care conduce la supraîncărcarea metabolismului energetic eritocitar (prin suprasolicitarea pompei cationice ATP-dependente), la îmbătrânirea prematură a eritrocitelor și la sechestrarea și distrugerea selectivă a acestora în splină (hemoliză exagerată, scurtarea duratei de viață a hematiilor, care se normalizează, practic, după splenectomie). Circulația prin splină implică contactul cu un mediu metabolic nefavorabil pentru sferocite (hipoxie stagnantă, acidoză metabolică), iar pasajul repetat duce la sechestrarea și distrugerea lor. Sferocitul este, de altfel, relativ rigid și trece cu dificultate prin deschiderile mici dintre cordoanele și sinusurile splinei.

(b) Fragilitatea osmotică crescută a eritrocitelor: substratul molecular al anomaliei de membrană este heterogen: cel mai frecvent este vorba de un deficit al proteinelor de legătură (ankirina) care leagă spectrina (proteina majoră a scheletului eritocitar, formând baza stratului bilipidic al membranei și asi-

gurând stabilitatea formei eritrocitului). Au fost identificate însă și cazuri cu anomalii cantitative sau calitative ale spectrinei, cu deficite ale proteinei 4.2. (proteină de legătură cu membrana eritrocitară) sau cu deficite ale proteinei 3 (proteină implicată în schimbul cationilor) ș.a.

Clinică. Debutul se face la vârste variabile; uneori se notează în perioada neonatală icter și anemie.

Manifestările tipice ale bolii sunt anemia hemolitică cronică, moderată și relativ bine tolerată, însoțită de icter intermitent, splenomegalie progresivă și modificări scheletice, similare cu acelea din β -talasemia majoră, dar de intensitate mai mică. Uneori, se notează prezența unei anemii hemolitice cronice mai severe, cu necesitatea tratamentului transfuzional cronic.

Accentuarea anemiei poate fi datorată puseelor de hemoliză, cel mai frecvent declanșate de infecțiile virale și caracterizate prin icterul recurent, însoțit de anemie și reticulocitoză crescută sau crizele apalstice, determinate – obișnuit – de infecția cu parvovirus B19, cu scăderea la aproximativ 50% a hemoglobinei circulante și reticulocitopenie. Acestea din urmă sunt autolimitate, având o durată medie de 10-15 zile, necesitând deseori tratament transfuzional.

Litiază biliară pigmentară este frecvent întâlnită (50%) la adolescenții nesplenectomiizați.

Examine paraclinice și de laborator. Examenul sângelui periferic evidențiază o anemie moderată ($\text{Hb} = 8-10 \text{ g/dl}$), cu reticulocitoză (5-20%), și prezența microsferocitelor în frotiu.

Mielograma este caracterizată prin prezența hiperplaziei eritroide, dar precursorii eritocitari nu au anomalii morfologice. Biochimic, se notează hiperbilirubinemie neconjugată și creșterea sideremiei. Testul de fragilitate osmotică are valoare deosebită pentru diagnosticul etiologic (normal, hemoliza se inițiază la concentrații de 0,42% NaCl și este totală la 0,32% NaCl, patologic se încadrează în intervalul 0,55%-0,45% NaCl¹). Testul de autohemoliză, realizat prin incubarea la 37°C în serul propriu, arată o distrugere crescută a eritrocitelor la 24 de ore (normal sub 15%, în sferocitoza ereditară între 15-45%); autohemoliza este tipic corectată prin adaosul de glucoză. Studiile in vivo cu hematii marcate arată o sechestrare splenică crescută a acestora. Ektacito-

¹ Poate fi normală în cazul unui deficit asociat!

TABELUL 13.XX

CLASIFICAREA CLINICĂ A SFEROCITOZELOR EREDITARE

Criteriul	Purtător sănătos	Formă ușoară	Formă moderată	Formă moderată - severă ¹	Formă severă ²
Hb (g / dl)	Normală	11 - 15	8 - 12	6 - 8	<6
Reticulocite (%)	1 - 3	3 - 8	≥8	≥10	≥10
Bilirubina (mg / dl)	0 - 1	1 - 2	≥2	2 - 3	≥3
Conținutul de spectrină al membranei eritrocitare ³ (% față de normal)	100	100 - 80	80 - 60	80 - 40 ⁴	50 - 20
Frotiul de sânge periferic	Normal	Sferocitoză ușoară	Sferocitoză	Sferocitoză	Sferocitoză și poikilocitoză
Fragilitatea osmotică a hematiilor					
– în sângele neincubat	Normală	Normală sau ușor crescută	Crescută	Crescută	Crescută
– în sângele incubat la 37°C, 24 ore	Ușor crescută	Crescută	Crescută	Crescută	Marcat crescută

¹ Valori la bolnavul netransfuzat.

² Prin definiție, bolnavii cu formă severă sunt dependenți de tratamentul transfuzional.

³ Valorile normale sunt ($N \pm 2 DS$): $245 \pm 27 \times 10^5$ dimeri de spectrină / eritrocit. La cei mai mulți bolnavi, nivelul de ankirină este și el scăzut în grad comparabil. O minoritate de bolnavi au lipsă proteinele din banda 3 sau proteina 4.2. și pot avea o sferocitoză ușoară sau moderată, cu niveluri normale ale spectrinei și ankirinei eritrocitare.

⁴ Conținutul de spectrină este foarte variabil la acești bolnavi, reflectând probabil heterogenitatea patogenetică.

metria constituie tehnica de diagnostic cea mai fiabilă și constă în studiul deformabilității eritrocitelor, în funcție de osmolaritatea mediului, obiectivate prin vâscozimetrie sau prin difractometrie în rază laser.

Variabilitatea substratului molecular conduce și la o mare variabilitate clinică, biologică și evolutivă a sferocitozei ereditare (tabelul 13.XX).

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza anchetei familiale, a examenului morfologic al hematiilor în frotiul de sânge periferic, a testului de fragilitate osmotică și a testului de autohemoliză.

Diagnosticul diferențial se face, îndeosebi, cu sferocitozele câștigate (din anemiile hemolitice autoimune sau prin izoimunizare fetomaternă în sistemul AB0¹, din arsuri extensive ș.a.).

Tratament. La nou-născut, se practică exsanguinotransfuzia și fototerapia. În toate cazurile, este indicată suplimentarea aportului de foliați.

Tratamentul substitutiv este indicat în crizele hemolitice sau aplastice severe, ca și în rarele forme care necesită tratament transfuzional cronic.

Splenectomia reprezintă tratamentul curativ în sferocitoza ereditară. Este indicată în cazul afectării

creșterii sau în crizele hemolitice severe și repetate. Vârsta de elecție este peste 5 ani, dacă nu există hemoliză severă. După splenectomie, nivelul hemoglobinei circulante revine la normal, ca și numărul reticulocitelor, iar icterul dispare rapid. Sferocitoza persistă, ca și fragilitatea osmotică crescută a hematiilor. Imediat postoperator se notează trombocitoză, care nu necesită însă tratament antitrombotic de rutină. Eșecul splenectomiei semnifică prezența splinelor accesorii. Precauțiile necesare sunt reprezentate de vaccinările antipneumococică polivalentă, anti-Hib și antimeningococică¹ cu 3 săptămâni înainte de intervenție și profilaxia postoperatorie cu penicilină sau amoxicilină per os, zilnic, timp de 1-2 ani postoperator.

Alte anemii hemolitice prin anomalii ale membranei eritrocitare

Au fost descrise numeroase variante, care sunt însă boli rare, familiale, cu transmisie ereditară cel

¹ Diferențierea este făcută în special pe baza testului Coombs.

² Sunt ineficiente la o vârstă a copilului mai mică de 18-24 luni!

g ← ancheta familiei
ex. morfologic hemet pe frotiu
fragilitate osmotica
autohemoliza (37°C, incubat, data 15-14% / n < 15%)

mai frecvent autozomal dominantă. Clinic, se manifestă prin anemie hemolitică congenitală, de intensitate variabilă, prin forma anormală a eritrocitelor în frotiul de sânge periferic și prin corectarea anemiei prin splenectomie, care nu corectează însă și morfologia eritrocitelor (deseori aceasta devine chiar mai evidentă postsplenectomie).

Anemii hemolitice prin anomalii ale proteinelor scheletului eritrocitar

Sunt numeroase, cu o mare varietate a defectelor moleculare.

- **Eliptocitoza ereditară.** Realizează un tablou clinic similar celui al sferocitozei ereditare. Este secundară unei anomalii de interacțiune a dimerilor de spectrină. În sângele periferic se notează poikilocite bizare, microcite, sferocite și eliptocite. Măduva osoasă demonstrează hiperplazie eritroblastică, dar precursorii eritrocitari au morfologie normală.

Anemii hemolitice prin anomalii ale schimburilor ionice prin membrana eritrocitară

Sunt reprezentate de stomatocitoza ereditară și xerocitoza ereditară, aceasta din urmă caracterizată prin prezența de celule „în semn de tras la țintă” și de echinocite.

Abetalipoproteinemia congenitală

- **Acantocitoza ereditară.** Este caracterizată prin malabsorbție lipidică, retinită pigmentară, manifestări neuromusculare (care domină tabloul clinic) și prezența de acantocite în sângele periferic. Nivelurile de colesterol și lipoproteine sunt scăzute în plasmă. Trebuie diferențiată de acantocitozele secundare din bolile hepatice.

Anemii hemolitice prin deficite enzimatic eritrocitare

Realizează o varietate de anemii hemolitice congenitale nesferocitare.

Deficitul de G6PD eritrocitară

Definiție și epidemiologie. Deficitul de G6PD eritrocitară reprezintă cel mai frecvent deficit enzimatic eritrocitar, afectând – estimativ – peste 100 milioane de indivizi. Este răspândit pe întreg globul dar este mai frecventă la populațiile africane (inclusiv la afro-americani), la populațiile din Asia de Sud-Est și, în special, la populațiile din jurul bazinului mediteranean (greci, italieni, arabi și evrei sefarzi). Este o boală familială, ereditară, transmisia fiind recesivă, X-linkată.

Patogenie. G6PD constituie prima și principala enzimă a ciclului pentozelor, care reprezintă singura sursă de regenerare a NADPH eritrocitar; pe această cale se metabolizează aproximativ 10% din glucoza preluată de eritrocit. NADPH este coenzima glutathion reductazei, enzimă esențială pentru protecția grupărilor SH ale proteinelor, ca și pentru prevenirea leziunilor legate de agenți oxidanți în general. Oxidarea grupărilor SH antrenează denaturarea proteinelor, în cazul în speță a componentelor globinice ale hemoglobinei, conducând la precipitarea hemoglobinei și distrugerea secundară a eritrocitelor în splină. Precipitarea proteinelor denaturate este evidențiată și prin formarea corpurilor Heinz și este responsabilă de lezarea ireversibilă a membranei eritrocitare și de hemoliza intravasculară, pentru eritrocitele cel mai sever afectate, sau de hemoliza extravasculară. În absența expunerii la agenți oxidanți, hemoliza este moderată și compensată. În caz de expunere la agenți oxidanți, se produce însă o criză hemolitică acută.

Gena pentru G6PD este situată pe cromozomul X. Există mai multe variante normale ale enzimei: tipul B+ (normal) și tipul A+ (cu activitate apropiată de normal și întâlnită la aproximativ 1/3 din africani). Dintre variantele patologice (peste 3 000 descrise până în prezent!) două sunt mai importante: tipul A⁻ (întâlnit la 10% din populațiile africane, cu activitate de 5-15% din cea normală) și tipul B⁻ (variante mediteraneană, cea mai frecventă la rasa albă și responsabilă de favism, cu activitate sub 5% din cea normală; afectează aproximativ 40% din populația din zonele endemice). Femeile heterozigote B⁻ au activitate de cca 50% din cea normală și au două populații de eritrocite (una normală și alta deficitară în G6PD). Există diferențe considerabile ale activității enzimei la diferitele grupuri

etnice, însă activitatea G6PD este, frecvent, foarte scăzută la rasa albă (sub 1%).

Tipul Canton, de asemenea cu activitate marcat redusă, afectează aproximativ 5% din chinezi.

Alte variante, mult mai rare, se caracterizează prin prezența unor enzime instabile, care se inactivează mai rapid decât în mod normal.

Clinică. Tabloul clinic este dominat de 3 categorii de manifestări majore ale deficitului enzimatic eritrocitar:

A. Icterul neonatal, care este rar la tipurile A⁻ și B⁻, dar frecvent la populațiile din Asia de Sud-Est. Apariția icterului este în a 2-a - a 3-a zi de la naștere și este asociată unei anemii, rareori importantă. În general icterul neonatal este sever, fiind cauză de icter nuclear. Atitudinea terapeutică este aceeași ca în icterul grav prin izoimunizare fetomaternă.

B. Anemia hemolitică acută, ce este declanșată de un agent oxidant medicamentos (tabelul 13.XXI), de ingestia de bob (Vicia fava), mai rar de infecții*. Intensitatea manifestărilor este în funcție de varianta enzimatică (la rasa albă și în condițiile apariției după ingestia de Vicia fava, îndeosebi, este severă). Hemoliza apare după un interval de latență (de ore, până la 2-3 zile). Manifestările clinice sunt paloarea marcată, icterul și hemoglobinuria; în cazurile severe se notează dureri lombare și abdominale, stare de șoc, oligurie, convulsii și comă. Splina este frecvent palpabilă. Decesul poate fi urmarea hemolizelor acute severe! Chiar dacă administrarea agentului declanșator continuă, hemoliza este autolimitată (eritrocitele tinere au valori mai crescute ale activității enzimei).

TABELUL 13.XXI

**PRINCIPALELE SUBSTANȚE RESPONSABILE DE
ACCIDENTELE HEMOLITICE LA COPII
CU DEFICIT DE G6PD ERITROCITARĂ**

1. Alimente:	- Bobul (Vicia fava)
2. Antialgice/antitermice ¹ :	- Acidul acetilsalicilic
	- Fenacetina
	- Piramidonul
	- Glafenina
3. Antimalarice:	- Chinina
	- Primaquine ²
	- Cloroquine
4. Antiaritmice	

* La același individ, circumstanțele de apariție a crizelor și intensitatea acestora pot varia!

- Antibiotice:
 - Nitrofuranii
 - Acidul nalidixic
 - Cloramfenicolul
- Sulfamide și sulfone:
 - Sulfanilamida
 - Sulfapiridina
 - Sulfadimidina
 - Sulfacetamida
 - Sulfizoxazolul
 - Sulfasalazina
 - Dapsona³
 - Sulfoxona⁴
 - Glucosulfonul sodic
 - TMP/SMX (Septrin)
 - Glibenclamida
- Antihelmintice:
 - β-naftolul
 - Stibophene
 - Niridazolul
- Diverse:
 - Acidul ascorbic
 - Vitamina K sintetică⁵
 - Probenecidul
 - Dimercaprolul (BAL)
 - Naftalina

¹ Paracetamolul poate fi utilizat fără probleme.

² Poate fi utilizată - sub supraveghere! - în profilaxia malariei.

³ Sub supraveghere, în doze moderate, dacă administrarea este indicată.

⁴ În doze mari, produce hemoliză chiar la individul normal!

⁵ Menadiolul în doză de 1 mg poate fi utilizat ca o alternativă sigură în administrarea profilactică la nou-născut.

C. Anemia hemolitică cronică este întâlnită numai la o minoritate din bolnavi (în special la tipul A⁻) și pentru anumite variante enzimatică. Poate fi însă suficient de severă încât să necesite tratament transfuzional cronic.

Examen paraclinice și de laborator. Sângele periferic este, frecvent, normal între crize, excepție făcând doar formele cu hemoliză cronică. În cazul hemolizei acute intravasculare, concentrația hemoglobinei este mult scăzută (până la 1,5-2 g/dl), există reticulocitoză importantă, hemoglobinemie, scăderea haptoglobinei serice, bilirubina serică neconjugată este crescută, iar în eritrocite se evidențiază corpii Heinz. *în eritrocite*

Determinarea activității enzimei eritrocitare este examenul esențial pentru diagnosticul etiologic. Trebuie făcută la distanță de criza hemolitică (valorile de activitate ale enzimei sunt crescute în caz de reticulocitoză importantă). Metodele se bazează pe decolorarea (reducerea) albastrului de metil sau pe reducerea methemoglobinei. Prin studii electroforetice poate fi determinat și tipul variantei enzimatice. La individul afectat, activitatea enzimei este, obișnuit, mai mică de 10%.

Tratament. Profilactic, este indicată identificarea intrafamilială a indivizilor afectați, ca și a persoanelor heterozigote de sex feminin, capabile de a transmite boala, precum și interzicerea contactului cu Vicia fava sau cu medicamentele capabile să declanșeze o criză hemolitică.

Tratamentul substitutiv constă în administrarea de masă eritocitară în caz de hemoliză importantă.

Exsanguinotransfuzia este indicată în cazurile de hiperbilirubinemie neonatală.

De notat că splenectomia este ineficace la bolnavii cu hemoliză cronică!

Deficitul de piruvat kinază (PK)

Epidemiologie. Deși rar, deficitul de PK este ca frecvență a 2-a anemie hemolitică prin deficit enzimatic ereditar eritocitar și prima cauză a unei asemenea anemii la populațiile din Europa de Vest. Transmiterea acestei boli familiale este autozomal recesivă.

Patogenie. PK este enzima limitantă a căii principale a glicolizei anaerobe (Embden-Meyerhof). Deficitul său conduce la scăderea sintezei de ATP eritocitar (ATP nu poate fi produs în eritrocite pe calea glicolizei aerobe - ciclul Krebs). În consecință, se realizează niveluri eritrocitare scăzute de ATP, cu perturbarea schimburilor electrolitice transmembranare dependente de ATP și, deci, scăderea duratei de viață a eritrocitelor. De asemenea, sunt scăzute nivelurile eritocitare de piruvat și NAD; în schimb, nivelurile de 2,3-DPG eritocitar sunt crescute.

Defectul genetic care stă la originea bolii determină fie reducerea marcată a cantității de enzimă în eritrocite, fie producerea unei enzime anormale structural, cu activitate redusă.

Clinică. Se notează prezența icterului neonatal, sever uneori. De asemenea, este caracteristică anemia hemolitică cronică, uneori severă și determinând dependența bolnavului de tratamentul transfuzional cronic. Splenomegalia este obișnuită, ca și prezența icterului.

Examenе complementare. La examenul sângelui periferic, se notează anemie normocromă - normocitară, cu reticulocite crescute (în caz că acestea sunt foarte crescute, determină macrocitoză și policromatofilie). Fragilitatea osmotică a eritrocitelor

Frctm = anemie normocromă normocrită

Ag = doza de activitate enzimatică
neincubate este normală. Testul de autohemoliză demonstrează valori moderat sau marcat crescute ale hematiilor incubate, dar adaosul de glucoză nu corectează hemoliza. Diagnosticul etiologic se stabilește prin dozajul activității enzimatică eritocitare¹, care trebuie interpretat în raport de numărul reticulocitelor (acestea având activitate mai crescută a enzimelor), ca și de activitatea altor enzime eritocitare (în general, normală sau crescută). Bolnavii au un deficit marcat al activității enzimice. Purtătorii heterozigoți au, de regulă, activitate moderat redusă a piruvat kinazei.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv este stabilit pe baza anchetei familiale, a datelor clinice, a testului de autohemoliză și pe baza dozării activității enzimice.

Diagnosticul diferențial impune diferențierea sferocitozei ereditare, a hemoglobinelor instabile, ca și a altor enzimepatii eritocitare, mai rare.

Tratament. La nou-născutul cu icter grav se practică exsanguinotransfuzia. Tratamentul transfuzional este indicat în cazurile cu hemoliză severă sau în caz de crize aplastice. Poate fi necesar tratamentul transfuzional cronic, caz în care este indicată și prevenirea supraîncărcării cu fier. Suplimentarea aportului de foliați este de regulă recomandată. Splenectomia este indicată în cazurile de hemoliză cronică severă, dar efectul său este doar parțial (permite spațierea transfuziilor); se practică după vârsta de 5-6 ani.

Alte deficite enzimaticе eritocitare ereditare

Trebuie notat că aceste deficite enzimaticе eritocitare ereditare responsabile de producerea unei anemii hemolitice cronice sunt foarte rare.

• **Deficitul enzimelor glicolizei anaerobe.** Determină o scădere a sintezei de ATP eritocitar. Cel mai frecvent este deficitul de glicerofosfat izomerază; alte deficite enzimaticе din acest grup interesează hexokinaza, fosfofructokinaza, gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza, triozofosfat izomeraza², 2,3-difosfoglicerat kinaza și 2,3-difosfogliceromutaza.

¹ Leucocitele trebuie excluse din hemoliză, ele având activitate normală a PK!

² În forma homozigotă se notează disfuncție neurologică progresivă, retard mental și anomalii cardiace; dacă sugarii supraviețuiesc primelor luni de viață, se instalează anemia hemolitică cronică.

Tabloul clinic al acestor anemii este apropiat de cel al deficitului de PK. În unele din aceste deficite enzimatic predomină manifestările extrahematologice neuromusculare, în special, dar și cardiace ș.a.

Tratamentul este substitutiv (cu prevenirea supraîncărcării cu fier); splenectomia are beneficiu variabil, ea fiind indicată în anemiile hemolitice cronice severe.

- **Deficitul enzimelor metabolismului glutatului.** Sunt responsabile de un deficit al reciclării NADPH eritocitar. Au o simptomatologie asemănătoare cu cea a deficitului de G6PD.

- **Deficitele enzimelor căii metabolice a nucleotidelor.** Cel mai frecvent, este vorba de deficitul de pirimidin-5'-nucleotidază, dar și de deficitul de ATP-ază, care produce o anemie hemolitică severă.

Anemii hemolitice prin anomalii congenitale ale hemoglobinei

Anomaliile hemoglobinei sunt responsabile de majoritatea anemiilor hemolitice congenitale. Conform estimărilor O.M.S., aproximativ 5 % din populația globului este purtătoarea unei anomalii clinic semnificative a uneia din genele pentru hemoglobină.

Clasificarea patogenică a anemiilor hemolitice prin anomalii congenitale ale hemoglobinei distinge:

a) Anomaliile cantitative de sinteză ale lanțurilor globinice, care intră în componența hemoglobinei (hemoglobinopatii - sindroamele talasemice) și care realizează anemii hemolitice cronice congenitale.

b) Anomaliile calitative, structurale, ale hemoglobinei (hemoglobinoze), responsabile atât de producerea unor anemii hemolitice cronice (exemplu, hemoglobinoza S = drepanocitoza), cât și de poliglobulie și cianoză.

Sindroame talasemice

Definiție și epidemiologie. Sunt anemii hemolitice congenitale datorate unui deficit cantitativ de sinteză a lanțurilor globinice ale moleculei de hemoglobină. Formele minore (heterozigote) sunt printre bolile genetice cele mai frecvente; formele majore (homozigote) sunt mai rare, dar grave. Se apreciază că 3-8% din populația Americii de Nord, de origine greacă sau italiană și 0,5 % dintre afro-americani sunt purtători ai genei pentru beta-talasemie. În Orientul Apropiat și în bazinul mediteranean, până la 15-30% din indivizi pot fi purtătorii genei pentru beta-talasemie! În unele regiuni din Asia de Sud-Est, 40% din populație au una sau mai multe gene pentru sinteza lanțurilor globinice anormale!

Fiziologia și fiziopatologia sintezei hemoglobinei. Hemoglobina este o moleculă tetramerică, compusă din 4 lanțuri globinice și din 4 molecule de hem (ultimele, la rândul lor, alcătuite din Fe^{++} și din nucleul tetrahidropirolic - protoporfirina IX). Hemoglobina joacă un rol esențial în transportul oxigenului la țesuturi. Saturația hemoglobinei - în funcție de presiunea parțială a oxigenului - se face după o curbă sinusoidală, particulară, permițând atât fixarea mai bună a oxigenului la nivel pulmonar, cât și eliberarea acestuia la nivel tisular. Exercițarea rolului fiziologic al hemoglobinei presupune o interacțiune normală între lanțurile alfa și non-alfa globinice ale moleculei.

Genele pentru sinteza lanțurilor globinice sunt grupate în 2 familii (fig. 13.7):

a) **Familia genelor α ,** compusă din 4 gene funcționale α , care codifică sinteza lanțurilor α -globinice, și sunt situate pe cromozomul 16:

- genele α_1 și α_2 , cu o secvență de codare identică; gena α_2 este situată în poziția 5' pe lanțul ADN față de congenera ei și este - în mod normal - exprimată de 3 ori mai mult;

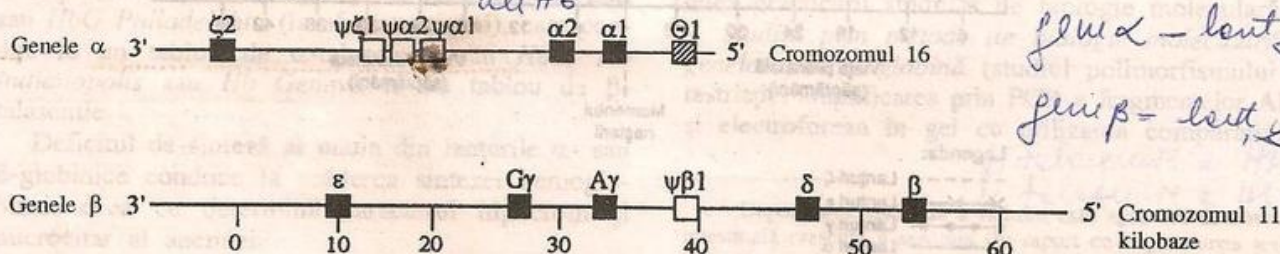


Fig. 13.7 - Structura genelor pentru lanțurile globinice (modificat după S.H. Orkin, D.G. Nathan, 1998).

• gena ζ , care codează lanțul ζ , prezent la embrion;

• gena θ , cu expresivitate slabă, atât în cursul dezvoltării, cât și la adult.

b) Familia genelor β , compusă din 5 gene funcționale situate pe cromozomul 11:

- gena β , care codifică sinteza lanțurilor β ;
- gena δ , care codifică pentru lanțul δ ;
- gena ϵ , care codifică sinteza lanțului embrionar ϵ ;
- genele γ G și γ A, care codifică pentru lanțul γ (fetal).

Variantele de hemoglobine umane normale sunt prezentate în tabelul 13.XXII.

TABELUL 13.XXII

VARIANTELE NORMALE DE HEMOGLOBINE UMANE

Hemoglobinele embrionare

- Hemoglobina Gower ($\zeta_2\epsilon_2$)
- Hemoglobina Portland ($\zeta_2\gamma_2$)
- Hemoglobina Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$)

Hemoglobinele fetale

- Hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$)

Hemoglobinele „adulte“

- Hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$)
- Hemoglobina A₂ ($\alpha_2\delta_2$)
- Hemoglobina A_{1c} [hemoglobina glicozilată - $\alpha_2(\beta - N\text{-glucoză } D_2)$]

Dezvoltarea sintezei lanțurilor de hemoglobină la embrion, făt și copil este redată în figura 13.8.

În viața embrionară, se sintetizează inițial lanțurile embrionare ζ , ϵ și α ; sinteza acestora începează precoce în cursul vieții intrauterine. În perioada fetală, se sintetizează lanțurile α și γ , rata de sinteză a acestuia din urmă diminuând treptat până la naștere și - apoi - rapid în viața postnatală (până la 6 luni). Sinteza lanțurilor β -intrauterin, dar se dezvoltă accelerat după naștere, ajungând la valorile de la adult în jurul vârstei de 6 luni. Sinteza lanțurilor δ debutează, de asemenea, antenatal, dar se produce îndeosebi după naștere.

HbF ($\alpha_2\gamma_2$) reprezintă 60-90% din hemoglobina circulantă la nou-născut; concentrația sa scade rapid postnatal, valorile normale pentru adult ale diferitelor hemoglobine fiind atinse la vârsta de 6 luni. La copilul peste 6 luni și la adult, tipurile de hemoglobină normală sunt HbA (95-98%) și HbA₂ (1-3,5%); HbF reprezintă mai puțin de 1% (tabelul 13.XXII).

Reglarea expresiei genelor pentru sinteza lanțurilor globinice demonstrează specificitate pentru stadiul de dezvoltare, specificitate tisulară (pentru țesutul eritroid), nivel ridicat al expresiei și echilibru între sinteza lanțurilor de tip α și non- α .

Variantele de hemoglobine anormale întâlnite în patologia umană sunt prezentate în tabelul 13.XXIII.

Fiziopatologia sindroamelor talasemice. Sindroamele talasemice sunt consecința unor anomalii

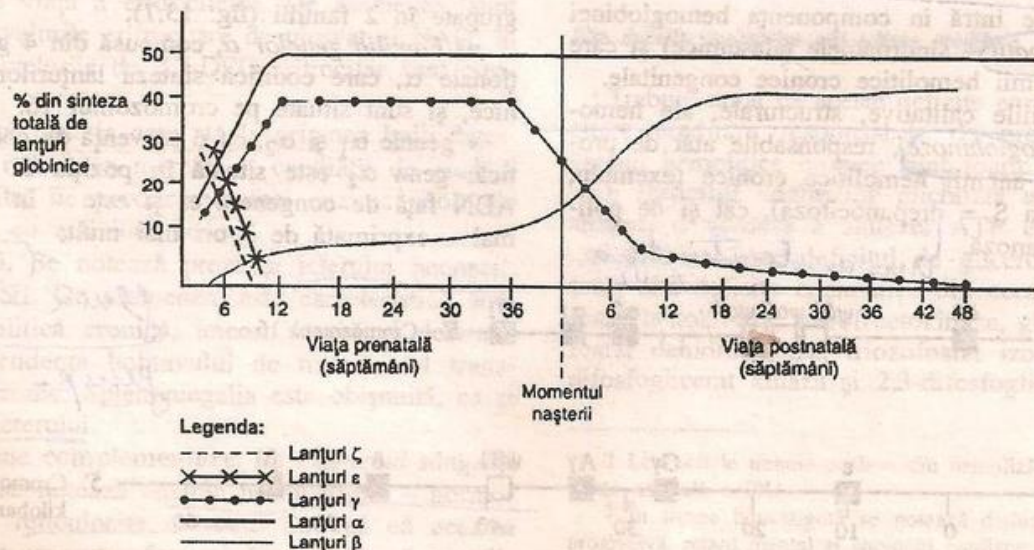


Fig. 13.8 - Dezvoltarea sintezei lanțurilor de globină la embrion, făt și copil (modificat după S.H. Orkin, D.G. Nathan, 1998).

TABELUL 13.XXIII

VARIANTELE ANORMALE DE HEMOGLOBINĂ ÎNTÂLNITE ÎN PATOLOGIA UMANĂ

HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	- β -talasemii
	- drepanocitoză
	- unele afecțiuni cu dereglare a eritropoiezei (anemii aplastice congenitale, sindroame disritropoietice congenitale)
HbH (β_4)	- sindroame talasemice
	- persistența ereditară a HbF (HPFH)
HbBart (γ_4)	- sindroame talasemice
HbS ($\alpha_2\beta_2$ 5 val)	- drepanocitoză
HbC ($\alpha_2\beta_6$ lys)	- hemoglobinoze
HbE	
HbD	
ș.a. (multe variante)	

ale genelor care controlează sinteza lanțurilor α - sau β -globinice (deleții totale, deleții parțiale, deleții sau inserții de nucleotide, mutații punctuale foarte variate la nivelul genelor, aproximativ 100 asemenea mutații fiind cunoscute până în prezent). Microdelețiile și mutațiile punctuale afectează transcripția genei, maturarea acesteia, translația, stabilitatea sau traducerea mesajului genetic la ARN, stabilitatea lanțului globinic sintetizat sau capacitatea acestuia de a se asocia altor lanțuri globinice pentru a forma o moleculă de hemoglobină. Un tablou de tip talasemic poate releva și un dublu heterozigotism (asocierea a 2 mutații pentru talasemie, de exemplu talasemia δ/β_0 , frecventă în Grecia, sau asocierea unei mutații de tip talasemic cu o mutație structurală a genei pentru hemoglobină - HbS, HbC, HbE; în acest ultim caz, tabloul este acela al unei forme mai puțin severe de talasemie majoră sau al unei drepanocitoze în caz de asociere cu HbS).

Hemoglobina Lepore este compusă din lanțuri α și lanțuri de fuziune β - δ ; la electroforeza hemoglobinei, ea are mobilitate de HbS.

Și unele mutații structurale ale genelor pentru globină pot determina un tablou de talasemie, ca, de exemplu, *Hb Constant Spring* (în Asia de Sud-Est) sau *HbG Philadelphia* (la afro-americani), care conduc la un tablou de α -talasemie, sau *HbE*, *Hb Indianapolis* sau *Hb Geneva* la un tablou de β -talasemie.

Deficitul de sinteză al unuia din lanțurile α - sau β -globinice conduce la scăderea sintezei hemoglobinei, ceea ce determină caracterul hipocrom și microcitar al anemiei.

Excesul de lanțuri globinice neafectate duce la precipitarea acestora în eritroblaști și eritrocite, con-

ducând la hiperhemoliză intramedulară (eritropoieză inefficientă) și hiperhemoliză periferică extravasculară.

Încercarea de compensare pentru creșterea sintezei unuia din lanțurile de globină neafectate de defectul ereditar și codificate de același grup de gene funcționale conduce în β -talasemii la creșterea HbF ($\alpha_2\gamma_2$) și la creșterea HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), în formele heterozigote.

Răspunsul compensator la hiperhemoliză este cauza hiperplaziei eritroblastice, cu expansiunea măduvei osoase hematopoietice și modificări scheletice caracteristice (afectând craniul - fig. 13.9 A și B, coloana vertebrală, oasele lungi ale membrilor, cu fragilitate osoasă crescută și fracturi pe os patologic), ca și dezvoltarea focarelor de hematopoieză extramedulară (hepatosplenomegalie, „mase tumorale“ paravertebrale).

Hipoxia cronică datorată anemiei necorectate duce la întârzierea creșterii somatice, retard psihomotor, retard pubertar și suferință multiorganică (miocardică, musculară, a sistemului nervos periferic ș.a.).

Hiperhemoliza conduce la catabolism accentuat al hemoglobinei, cu icter, hiperbilirubinemie neconjugată, litiază biliară pigmentară și eliberare în exces a fierului (sideremie crescută, depozitare viscerală în exces a fierului¹ - aceasta din urmă responsabilă de hemosideroză hepatică, hemosideroză miocardică, afectare pluriendocrină cu diabet zaharat, deficit de hormon de creștere, hipotiroidism, hipogonadism ș.a.).

Diagnostic paraclinic în talasemii. *Electroforeza hemoglobinei* este evocatoare în α -talasemii, când evidențiază prezența Hb Bart ($\text{Hb}\gamma_4$) și β -talasemii când evidențiază valorile crescute de HbF ($\alpha_2\delta_2$) și HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$).

Studiul sintezei lanțurilor de hemoglobină aduce informații suplimentare și poate demonstra scăderea sintezei lanțurilor α în α -talasemii, când electroforeza hemoglobinei este normală, indicând necesitatea practicării studiilor de biologie moleculară.

Studiul prin metode de biologie moleculară al genelor pentru globină (studiul polimorfismului de restricție, amplificarea prin PCR a fragmentelor ADN și electroforeza în gel cu utilizarea comparativă a

¹ Depozitarea viscerală a fierului este agravată de absorbția intestinală crescută a acestuia (în raport cu expansiunea țesutului eritropoietic), ca și de tratamentul transfuzional cronic (2 ml de masă eritrocitară aduc 1 mg de Fe elemental). Corelat, feritina serică are valori crescute.

*β-talasemie = Hb F (HbS)
β-talasemie = Hb Bart (γ₄)*



A



B

Fig. 13.9 - A și B: Aspect fenotipic al unui băiat în vârstă de 9 ani cu beta-talasemie. (Colecția Dr. Carmen Ciofu.)

unor oligonucleotide specifice) asigură diagnosticul de certitudine, permite stabilirea prognosticului și face posibil diagnosticul stării de purtător și diagnosticul prenatal.

• Sindroame α -talasemice

Sunt întâlnite la populațiile din Africa, din bazinul mediteranean și - în special - la populațiile din Asia de Sud-Est. Clasificarea patogenetică a acestor sindroame diferențiază sindroamele α_0 talasemice (realizate prin absența sau nefuncționalitatea totală a celor 2 gene α ; deficitul de sinteză al lanțurilor α este total; cel mai frecvent este vorba de o deleție totală a genelor) de sindroamele α^+ talasemice (datorită absenței sau diminuării expresiei unei singure gene α din cele 2 de pe același cromozom, permițând o sinteză reziduală a lanțurilor α ; cel mai

frecvent, este vorba de deleții parțiale/deleții largi¹, dar și de microdeleții și mutații punctuale).

Expresia clinică a sindroamelor α -talasemice (tabelul 13.XXIV) variază în raport cu tipul anomaliilor genetice, starea de heterozigot sau homozigot a individului (implicarea unuia sau a ambilor cromozomi), precum și cu numărul genelor α de pe cromozomul 16 afectate de anomalia genetică (între 1 și 4).

Anasarca fetală. Este datorată implicării tuturor celor 4 gene α (homozigotism α_0) și absenței totale a producerii lanțurilor α . Hemoglobinele sintetizate in utero sunt: Hb Bart (γ_4), în proporție de 80%, HbH (β_4) și Hb Portland ($\xi_2\gamma_2$). HbF, HbA și HbA₂ sunt absente.

Clinic, se realizează anemie severă intrauterină, insuficiență cardiacă și anasarcă fetală; există și riscul toxemiei gravidice la mamă.

Evoluția este, obișnuit, spre deces intrauterin, cel mai frecvent la 30-40 săptămâni de gestație sau puțin după naștere. Câteva cazuri au supraviețuit, cu anemie severă, dependentă de tratamentul transfuzional cronic.

Hemoglobinoza H (β_4). Este consecința dublului heterozigotism α_0/α^+ , implicând 3 din totalul celor 4 gene α . HbH sintetizată nu poate participa la transportul normal al oxigenului în condiții fiziologice.

Clinic, se realizează anemie hemolitică cronică relativ severă (nivelul de bază al hemoglobinei circulante fiind de 7-9 g/dl), pe frotiul de sânge periferic evidențiindu-se microcitoză, hipocromie marcată și reticulocitoză* (peste 50%). Icterul și splenomegalia sunt constante.

Electroforeza hemoglobinei evidențiază HbH (β_4) în proporție de 0,5-30%, la naștere fiind crescută și Hb Bart (γ_4). Gravitatea tabloului clinic și a evoluției este dependentă de tipul mutației în cauză. Anemia este dependentă de tratamentul transfuzional cronic. Pot surveni și crize de hemoliză declanșate de medicamente sau infecții.

Alfa-talasemiile intermediare. Sunt rezultatul heterozigotismului α^+ , mutația aflându-se la nivelul genei α_2 (sunt implicate doar 2 din cele 4 gene, dar fenotipul realizat este mai sever, datorită preponderenței funcționale normale a genei α_2).

¹ Deleții foarte largi au fost demonstrate la copiii cu retard mental și α -talasemie.

Clinic, se produce anemie hemolitică ușoară/medie, cu necesar transfuzional intermitent.

Paraclinic, se notează anemie microcitară, cu morfologie anormală a eritrocitelor și incluzii intracelulare la colorațiile supravitală.

Alfa-talasemiile minore. Sunt produse la heterozigoții α_0 sau la homozigoții $\alpha+$ (sunt afectate 2 gene din 4).

Clinic, anemia este discretă. Pe frotiul de sânge periferic se notează microcitoză și hipocromie, necesitând diferențierea de anemia prin carență de fier.

Electroforeza hemoglobinei demonstrează niveluri normale de HbA₂ și HbF (ceea ce permite diferențierea de β -talasemia heterozigotă); doar în perioada neonatală se evidențiază Hb Bart 1%, diagnosticul etiologic fiind stabilit prin studii de biologie moleculară. Nu necesită tratament.

Alfa-talasemia silențioasă. Se produce la heterozigoții $\alpha+$ (o singură genă din totalul celor 4 este afectată).

Clinic, este asimptomatică; expresia clinică este posibilă doar în cazul asocierii cu o altă anomalie constituțională a hemoglobinei, care trebuie căutată sistematic în acest caz.

Frotiul de sânge periferic este normal sau relevă – uneori – o microcitoză izolată și discretă. Hb Bart poate demonstra o creștere ușoară doar la naștere.

• Sindroame β -talasemice

Clasificarea patogenică a acestora este prezentată în tabelul 13.XXIV.

TABELUL 13.XXIV

ASPECTELE CLINICE ȘI HEMATOLOGICE ALE PRINCIPALELOR FORME DE TALASEMIE¹

Tipul	Expresia genelor pt. globină	Tabloul hematologic	Electroforeza hemoglobinei	Expresia clinică
β-talasemii				
Homozigot β_0	β_0 / β_0	Anemie severă, normoblaști în sângele periferic	HbF >90% HbA - absentă HbA ₂ crescută	Anemia Cooley
Homozigot $\beta+$	$\beta+ / \beta+$	Anizocitoză, poikilocitoză, anemie moderată	HbA = 20-40% HbF = 60-80%	Talasemia intermedia
Heterozigot β_0	β / β_0	Microcitoză, hipocromie, anemie ușoară - moderată	HbF crescută HbA ₂ crescută	Talasemia intermedia (poate avea splenectomie și icter)
Heterozigot $\beta+$	$\beta / \beta+$	Microcitoză, hipocromie, anemie ușoară	HbA ₂ crescută	Normal
Heterozigot β , purtător silențios	$\beta / \beta+$	Normal	Normală	Normal
Heterozigot $\delta\beta$	$\delta\beta / (\delta\beta)_0$	Microcitoză, hipocromie, anemie ușoară	HbF = 5-20% HbA = normală sau scăzută	Obişnuit asimptomatică
Heterozigot $\gamma\delta\beta$	$\gamma\delta\beta / (\gamma\delta\beta)_0$	Nou-născut: anemie hemolitică microcitară, normoblaști în sângele periferic Adult: similar heterozigotului $\delta\beta$	Normală	Nou-născut: boală hemolitică cu splenomegalie Adult: similar heterozigotului $\delta\beta$
α-talasemii				
Purtător α silențios	$-\alpha / \alpha\alpha$	Microcitoză ușoară sau normală	Normală	Normal
Tara pentru α -talasemie	$-\alpha / -\alpha$ sau $-- / \alpha\alpha$	Microcitoză, hipocromie, anemie ușoară	Nou-născut: Hb Bart (γ_4): 5-10% Copil, adult: normală	Obişnuit asimptomatică
Hemoglobinoza H	$-\alpha / --$	Microcitoză, incluzii evidențiabile la colorația supravitală, anemie moderată	Nou-născut: Hb Bart (γ_4): 20-30% Copil și adult: HbH (β_4): 4-20%	α -talasemia intermedia
Hydrops fetalis	$-- / --$	Anizocitoză, poikilocitoză, anemie severă	Hb Bart (γ_4): 80-90% HbF și HbA: absente	Obişnuit, deces in utero sau la naștere

¹ După Honig G.R., Adams J.G. III: Human Hemoglobin. Genetics. Springer Verlag, Viena, 1986.

Anomaliile genelor pentru lanțurile β responsabile de producerea β -talasemiilor sunt, cel mai frecvent, deleții parțiale sau mutații punctuale afectând transcripția genei, maturarea sau traducerea mesajului la nivelul ARN mesager. Expresia clinică variază cu starea de homozigot/heterozigot a individului afectat, cu tipul mutației, precum și cu gradul de afectare a sintezei lanțurilor β în formele β^+ de talasemie.

Beta-talasemia majoră (anemia Cooley). Este realizată de formele homozigote β_0 .

Clinic, nou-născutul nu prezintă manifestări din cauza protecției realizate de sinteza lanțurilor γ . La aproximativ 2 luni de viață se instalează o anemie hipocromă, microcitară, puțin regenerativă, care se intensifică progresiv. Treptat, dar rapid (13-18 luni de viață) se instalează tabloul clinic complet: paloare intensă, subicter, întârzierea creșterii, hepatomegalie, în special, splenomegalie care devine importantă, determinând creșterea de volum a abdomenului, facies mongoloid și alte anomalii scheletice. Hemosideroza progresivă determină o colorație brun-verzuie a tegumentelor.

Paraclinic, examenul sângelui periferic demonstrează prezența unei anemii severe, cu microcitoză și hipocromie marcată, poikilocitoză extremă și hematii „în semn de tras la țintă”. Reticulocitele au valori scăzute, uneori sub 1%, traducând eritropoieză inefficientă. Poate exista, uneori, un număr mare de eritrocite nucleate în sângele periferic, în special după splenectomie. Înainte de instalarea hipersplenismului, hiperleucocitoză și hiperplachetoză sunt constante. Examenul măduvei osoase evidențiază hiperplazia eritroblastică; sideroblastii sunt prezenți, iar depozitele de fier medulare sunt crescute. Bilirubina neconjugată are valori crescute în ser, fierul seric este crescut, CTLF este scăzută, iar feritina serică are valori crescute, în raport cu mărimea supraîncărcării cu fier. Valorile crescute ale LDH seric reflectă eritropoieză inefficientă. Se notează, de asemenea, hipercromia urinei, datorată excreției crescute de componenți dipirolici, în special după splenectomie.

Electroforeza hemoglobinei este elementul esențial pentru diagnosticul etiologic: HbF este mult crescută (20-98%, în raport și cu gradul de sinteză reziduală a lanțurilor β), HbA este scăzută (80-0%), iar HbA₂ are valori normale (<3%).

HbF ↑↑
HbA ↓
HbA₂ m.

Complicațiile sunt frecvente în forma majoră, constând în întârzierea creșterii somatice și a dezvoltării psihomotorii, fracturi (pe os patologic), hipersplenism cu creșterea rapidă a necesarului transfuzional, supraîncărcare cu fier (hemocromatoză secundară). Hemocromatoza are localizări și manifestări diverse – hepatice (fibroză hepatică, ciroză hepatică), endocrine (diabet zaharat, hipogonadism, hipotiroidism), cardiace (pericardită, insuficiență cardiacă, aritmii severe), „mase” de țesut hematopoietic extramedular, cu localizare în special paravertebrală, intratoracică, litiază pigmentară, ulcere de gambă, neuropatie periferică, complicații viscerale ale transfuziei sanguine.

În ceea ce privește evoluția, în absența tratamentului adecvat, se face spre deces – de regulă în decada a 2-a de viață – ca urmare a complicațiilor cardiace ale hemosiderozei și, mai rar, ca urmare a complicațiilor cirozei hepatice sau a infecțiilor intercurrente.

Beta-talasemia intermediară. Este forma realizată la homozigoții β^+ , cu persistența suficientă a sintezei lanțurilor β pentru a menține valori ale Hb circulante între 6-9 g/dl și de a determina un tablou clinic atenuat.

Manifestările clinice sunt atenuate, iar complicațiile specifice apar – în general – mai tardiv (deformările scheletice, hepatosplenomegalia ș.a.). Hemosideroza este însă prezentă datorită absorbției crescute gastrointestinale a fierului, necesitând o dietă cu un aport mai redus de fier, monitorizarea concentrațiilor feritinei serice și, eventual, instituirea tratamentului chelator.

Beta-talasemia minoră. Este realizată, în cele mai multe cazuri, la heterozigoții β_0/β^+ . Un tip rar de deleție a genelor pentru lanțurile γ - δ - β -globinice realizează un tablou similar întrucâtva¹.

Clinic, sunt absente manifestările caracteristice talasemiei.

Paraclinic, se observă pseudopoliglobulie, cu microcitoză (VEM = 65 fl) și hipocromie (HEM < 26 pg/dl). Uneori, se poate nota o anemie ușoară, puțin regenerativă (valoarea hemoglobinei circulante fiind

¹ Se poate nota totuși în perioada neonatală anemie hemolitică cu microcitoză, normoblastoză și splenomegalie. Hemoliza este autolimitată, dar poate impune tratamentul substitutiv.

cu 2-3 g/dl mai mică decât valorile normale pentru vârstă). Fierul seric este normal sau crescut.

Diagnosticul se stabilește prin electroforeza hemoglobinei, caracteristice fiind valorile crescute de HbA₂ (>3,5%); HbF are valori mai mari de 1% la aproximativ 50% din bolnavi (între 2 și 6%). La un număr foarte redus de bolnavi, HbA₂ are valori normale, în timp ce HbF este crescută la 5-15% (δ/β talasemii).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu carența de fier, β-talasemia minoră are însă poikilocitoză, ovalocitoză și – deseori – punctații bazofile; pot fi prezente însă și hematii „în semn de tras la țintă”, dar acestea sunt puține și nu sunt patognomonice.

Beta-talasemia silențioasă. Este, clinic, asimptomatică, iar tabloul sângelui periferic și electroforeza hemoglobinei sunt normale. Diagnosticul se stabilește pornind de la ancheta familială – părinții copilului sunt unul cu β-talasemie minoră, iar celălalt cu β-talasemie silențioasă. Necesită analiza sintezei lanțurilor β în eritrocite.

Tratamentul sindroamelor talasemice:

A. Profilaxia are ca obiectiv reducerea numărului formelor majore (homozigote) și se bazează pe diagnosticul stării de purtător și sfatul genetic, în populațiile la care frecvența mutațiilor este crescută. În același sens, este util și diagnosticul prenatal (fiabil și eficient prin tehnici de biologie moleculară) în familiile în care ambii părinți sunt heterozigoți cunoscuți.

B. Tratamentul suportiv este indicat în formele clinice manifeste și are o intensitate variabilă, în raport cu gradul de expresie al defectului genetic. Ca măsuri generale, este contraindicat oricare aport suplimentar de fier, de asemenea, trebuie asigurat un aport suficient de foliați pentru a evita apariția unei carențe secundare. Sunt de evitat agenții oxidanți (care accentuează hemoliza) și este indicat tratamentul prompt al oricărei infecții.

Tratamentul transfuzional cronic și sistematic este indicat în β-talasemia majoră, pentru a menține nivelul hemoglobinei circulante peste 10 g/dl în permanență, valori care suprimă retardul de creștere, apariția manifestărilor scheletice și a hepatosplenomegaliei și minimizează osteoporoza și afectarea cardiacă. Un obiectiv important este și prevenirea alloimunizării și a transmiterii pe cale sanguină a unor infecții. În tratamentul transfuzional, se uti-

lizează masă eritocitară 15-20 ml/kg la interval de aproximativ 4 săptămâni; eritrocitele administrate trebuie să fie cât mai proaspete. Sunt necesare filtre pentru deleucocitizare. Este indicată fenotiparea completă a hematiilor donatorului și receptorului, ca și crearea de cupluri donator – receptor; testarea sângelui recoltat este obligatorie pentru HIV, VHB, VHC și – eventual – pentru virusul citomegalic. Trebuie administrate antipiretice înainte de transfuzii, iar în caz de reacții febrile transfuzionale se utilizează hematii spălate.

Tratamentul de chelare a fierului utilizează desferoxamina (Desferal), care formează un complex cu fierul în exces și este excretat prin urină. T₂ scăzut al preparatului face să fie necesară asigurarea unor concentrații mari și prelungite de medicament în sânge. Se administrează prin perfuzie subcutanată, cu pompă de perfuzie, 8-12 ore/zi timp de 5-6 nopți pe săptămână. Dozele medii sunt de 45 mg/kg/zi. Este necesară, de asemenea, introducerea precoce a acestei terapii, înainte de instalarea hemosiderozei viscerale importante. Obiectivul terapiei chelatoare este menținerea unui nivel al fierului seric sub 1000 ng/μl, considerat netoxic.

Splenectomia este frecvent necesară în β-talasemii. Principala sa indicație este indicele transfuzional ridicat (niveluri anuale de peste 240 ml masă eritocitară/kg) sau creșterea rapidă a necesarului transfuzional. Se practică, de regulă, la copilul în vârstă de peste 5 ani, cu toate precauțiile luate în cazul splenectomiei la copil (a se vedea „Sferocitoza ereditară”).

C. Tratamentul etiologic se bazează pe:

- **inducția medicamentoasă** a sintezei HbF, realizată prin administrarea de hidroxiuree 10-20 mg/kg/zi ± EPO și care are drept scop ameliorarea eficacității eritropoiezei și scăderea necesarului transfuzional, fiind indicată, în special, bolnavilor politransfuzati;

- **transplantul de măduvă osoasă (TMO)**, care este indicat în β-talasemia majoră la copilul având un donator HLA identic, neafectat în fratrie, chiar la copiii care au primit tratament transfuzional cronic. Se efectuează înaintea apariției supraîncărcării masive cu fier, ca și înaintea apariției unei afectări hepatice toxice semnificative.

- **terapia genică** (inserția în genomul bolnavului a unei gene normale pentru sinteza hemoglobinei) este, în prezent, doar în stadiul de perspectivă și de studii experimentale.

Persistența ereditară a hemoglobinei F (HPFH)¹

Este datorită unei deleții întinse sau – mai frecvent – unor mutații punctuale la nivelul secvenței *promoter* a genelor care codifică pentru lanțul globinic γ ; au fost identificate cel puțin 20 forme distincte de HPFH, afectând mai multe grupe etnice.

Homozigoții sunt normali clinic, iar hematologic, hemoglobina circulantă are valori normale, notându-se doar discretă microcitoză și hipocromie. HbF are valori crescute; în tipul heterocelular ea este repartizată aleator în eritrocite.

Heterozigoții sunt – atât clinic, cât și hematologic – normali, doar electroforeza hemoglobinei evidențiind valori crescute ale HbF (între 1 și 20%, după tipul mutației).

Formele africane sunt rezultatul unei deleții întinse, care interesează întreaga genă pentru lanțul β -globinic; comutarea fiziologică de la sinteza lanțului γ la sinteza lanțului β nu se poate produce la acești bolnavi. Pentru heterozigoți, nivelul HbF este de 15-30%; rari homozigoți au valori ale HbF de 100%; exceptând ușoara microcitoză, celelalte valori hematologice sunt normale. Formele africane sunt caracterizate și prin distribuția uniformă a hemoglobinei F la nivelul tuturor eritrocitelor (tipul pancelular HPFH).

Există și *dubli heterozigoți* (HbS/tipul african HPFH) care au niveluri de HbS similare cu acelea din drepanocitoză; această combinație este, însă, clinic benignă, prezumtiv, deoarece nivelul crescut al HbF în toate eritrocitele inhibă procesul de sicklizare.

Anomalii structurale ale hemoglobinei

Au fost identificate cca 600 variante structurale ale hemoglobinei. Cele mai multe sunt rare, dar câteva – inclusiv unele cu manifestări clinice severe – apar cu frecvență crescută la unele populații. Cele mai multe hemoglobine anormale sunt identificate cu ușurință la electroforeza hemoglobinei; unele sunt însă electroforetic silențioase și necesită studii specializate de laborator pentru diagnosticare.

• Drepanocitoza homozigotă (HbS/HbS)

Definiție și epidemiologie. Este o boală familială, ereditară, transmisă autozomal dominant. Boala survine doar la homozigoți, falciformarea necesitând o cantitate crescută de HbS redusă (16 g/dl eritrocite). Este mai frecvent întâlnită la populațiile de culoare din Africa Centrală², Antile și S.U.A., la populațiile din Orientul apropiat și bazinul mediteranean, ca și în unele regiuni din India.

Patogenie. Hemoglobina anormală este rezultatul unei mutații punctuale la nivelul genei pentru sinteza lanțurilor β (HbS= $\alpha_2\beta_2^{6\text{glu}\rightarrow\text{val}}$). În formă oxidată, HbS se comportă normal. Când se află însă în formă redusă, HbS polimerizează prin acțiunea dintre valina anormală din poziția 6 și regiunile complementare de pe lanțurile β ale unor molecule adiacente de HbS. Și alte molecule anormale de Hb în cadrul unei stări de dublu heterozigotism participă la polimerizarea dezoxi-HbS (HbC, HbD, Hb Los Angeles, HbO Arab); HbA participă într-un grad mai redus, în timp ce prezența HbF inhibă polimerizarea.

Prin precipitare, se formează mici agregate intraeritrocitare, apoi fibre elicoidale, care se grupează în fascicule rigide, asemănătoare cristalelor, impunând eritrocitelor o formă de seceră (procesul de falciformare).

Falciformarea este însoțită de scăderea deformabilității eritrocitelor, de limitarea capacității lor de pasaj la nivelul microcirculației și blocarea acesteia. Precipitatele intraeritrocitare determină și alterări ale membranei eritrocitare, cu hemoliză consecutivă.

Clinic, pe un fond de hemoliză cronică, se instalează trei tipuri de complicații („crize”) infarcte viscerele, infecții severe și accentuarea hemolizei. Tabloul clinic variază cu vârsta copilului:

– între 0-3 luni, este vorba de un sugar asimptomatic, protecția fiind asociată de nivelurile înalte încă de HbF;

– între 3 luni-5 ani, se notează o anemie hemolitică cronică moderată (Hb circulantă 6-9,5 g/dl), în general bine tolerată și splenomegalie cu asplenie moderată (obiectivată prin prezența corpiilor Jolly pe frotiul de sânge periferic).

Sindromul „mână-picior” (dactilita acută drepanocitară) este, deseori, revelator pentru boală între

¹ Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin.

² Heterozigotismul asigură protecția față de paludism!

6-18 luni. Se manifestă prin tumefacție acută simetrică, deseori și dureroasă, a dorsului mâinii și piciorului, cu impotență funcțională. Tegumentele sunt sub tensiune, lucioase și sensibile; edemul se poate extinde la palme și plante, la falange. Se însoțește de febră moderată ($38-38,5^{\circ}\text{C}$), în absența infecției. Durerea marcată poate conduce la insomnie. Durata episodului este, obișnuit, de 3-5 zile. Examenul radiologic este – inițial – normal, ulterior demonstrând leziuni osoase distructive și reparatorii extensive.

Infecțiile frecvente și grave sunt alte manifestări caracteristice. Infecțiile acute cu pneumococ¹ trebuie suspectate în timpul oricărei ascensiuni febrile și sunt caracterizate prin evoluția brutală și severă (pneumonii; meningite și septicemii). Reprezintă prima cauză de mortalitate la copilul sub 5 ani. Se notează infecții severe și cu alți germeni: *Salmonella*, *H. influenzae*, *E. coli*.

Sechestrația splenică² este a 2-a cauză de mortalitate la copil și se manifestă prin anemie supracută, splenomegalie enormă și dureroasă și – în cazurile cele mai severe – șoc mortal.

Între 5 și 15 ani, tabloul este dominat de crizele vasoocluzive hiperalgice. Infarctele splenice repetate conduc la scăderea dimensiunilor splinei; splina se fibrozează și se poate calcifica. Crizele osoase sunt cele mai frecvente, sediul maxim al durerilor fiind metastazele oaselor largi și corpii vertebrali. Dureea atinge maximumul la 1 oră de la debutul crizei și durează 3-5 zile. Semnele inflamatorii locale și generale sunt discrete; în cazul prezenței acestora se impune suspiciunea de osteomielită. Crizele osoase pot evolua spre necroză osoasă sau a măduvei osoase. Crizele abdominale mimează un abdomen acut³. Crizele pulmonare se manifestă prin dureri toracice, tuse, febră, hipoxie, hiperleucocitoză, radiologic notându-se infiltrate pulmonare. Hipoxia agravează falciformarea și crizele pulmonare pot fi mortale. Se impune diferențierea de infarctele pulmonare și bronhopneumonii. Afectarea neurologică –

legată de AVC (accidente vasculare cerebrale) trombotice – se manifestă prin hemiplegie, convulsii, afectarea nervilor cranieni și tulburări vizuale, cu mare risc de sechelaritate (care afectează cca 10% din copii, în special de vârstă mai mare și adolescenți). Priapismul secundar trombozei corpiilor cavernoși conduce la impotență.

Alte complicații sunt: eritroblastopenia acută (datorată infecției cu parvovirus B19 și care se manifestă prin agravarea rapidă a anemiei, reticulocitoză scăzută, paloare, absența durerilor splenice și tablou caracteristic la examenul măduvei osoase); hemosideroza viscerală și litiaza biliară pigmentară (deseori simptomatică și mai frecventă la adolescenții și adulții tineri). După vârsta de 15 ani, crizele se răresc, dar se dezvoltă afecțiuni cronice degenerative (retinopatie, ulcer de gambă, litiază, insuficiență renală cronică, osteoartropatie, miocardopatie ischemică, insuficiență respiratorie cronică și cord pulmonar acut etc.). Retardul staturoponderal și pubertar este frecvent, ca și tulburările psihologice și de comportament.

Examine complementare: examenul sângelui periferic demonstrează o anemie moderată ($\text{Hb} = 6-10 \text{ g/dl}$), normocromă, normocitară și regenerativă. Semnele de eritropoieză accentuată sunt reprezentate de policromatofilie, reticulocitoză (5-20%); punctațiile bazofile în eritrocite și eritroblastoză sângelui periferic. Se pot întâlni și drepanocite⁴ (eritrocite transformate ireversibil). Numărul de leucocite este crescut ($10-20\,000/\mu\text{l}$), cu predominanța polimorfonuclearelor, iar numărul trombocitelor este – obișnuit – crescut. Măduva osoasă este marcat hiperplazică, cu hiperplazia seriei eritroblastice.

Electroforeza hemoglobinei prezintă doar banda HbS (la electroforeza în mediu alcalin, aceasta migrează între benzile HbA și HbA_2); se poate întâlni și banda HbF, care diminuează mai puțin rapid postnatal decât la individul normal (valorile de la adult se ating abia la 5-7 ani; nivelul HbF variază de la bolnav la bolnav, între 2 și 20%, valorile crescute având un efect protector pentru crizele vasoocluzive). De asemenea, HbA_2 poate fi prezentă în afara perioadei de sugar.

Confirmarea diagnosticului se face prin testul de falciformare, electroforeza hemoglobinei, prin testul de solubilitate al HbS (în tampon concentrat, conți-

¹ În absența anticorpilor specifici față de polizaharidul capsular, apărarea depinde de funcția fagocitară a sistemului reticulo-endotelial. Funcția fagocitară a splinei este scăzută la copilul SS. În plus nivelul opsoninelor serice este scăzut.

² Mai rar, se notează și sechestrație hepatică, mai puțin severă (ficatul este mai puțin distensibil decât splina).

³ Diagnostic diferențial cu peritonită pneumococică și colelitită.

⁴ Acestea sunt însă frecvente după supunerea eritrocitelor la condiții de anaerobioză (testul de falciformare).

nând un agent reducător, se observă un precipitat turbid când nivelul HbS > 15%), ca și prin identificarea HbS la părinți.

Diagnosticul prenatal este posibil prin tehnici de biologie moleculară practicate pe amniocite și vilozități coriale (detectarea substituției $\beta^{glu \rightarrow val}$); există și teste care fac posibil diagnosticul în perioada neonatală.

• Drepanocitoza heterozigotă (HbA/HbS)

Bolnavul este, în general, asimptomatic. Examenul sângelui periferic este normal. Electroforeza hemoglobinei demonstrează valori ale HbS de 35-45%.

Pot fi prezente rare episoade de falciformare (cu episoade vasoocluzive, infarcte splenice ș.a.) în anumite condiții (altitudine foarte crescută, zborul în avion fără cabină presurizată, pneumonii acute severe cu hipoxie, hipoxie în cursul anesteziei generale, eforturi fizice intense). Singura atingere cronică mai frecventă este cea renală (episoade de necroză papilară cu hematurie macroscopică, scăderea capacității de concentrare a urinei). Principalul risc este legat de transmiterea bolii și impune sfatul genetic și diagnosticul prenatal la copilul conceput de părinți heterozigoți.

Tratamentul drepanocitozelor:

A. Măsuri de profilaxie și generale. Educația părinților și copiilor vizează cunoașterea riscului infecțios și recunoașterea sechestrării splenice, complicații severe și care necesită instituirea imediată a terapiei.

Este indicată vaccinarea antipneumococică polivalentă, anti-H1b, antimeningococică A și B.

Profilaxia antibiotică constă în administrarea de penicilină oral¹, în 2 prize zilnice, debutând la vârsta de sugar și continuată până la 6 ani.

Se recomandă internarea de urgență în spital în caz de puseu febril (>39°C) și introducerea promptă a unei antibioterapii empirice, cu intenția de a acoperi etiologia pneumococică și H1b (cefotaxim sau piperacilină, în asociere sau nu cu un aminoglicozid).

B. Tratamentul episoadelor vasoocluzive. În formele mai puțin severe, este indicat tratamentul la

domiciliu: hidratare orală (2-3 l/m²/zi), administrarea de antialgice (paracetamol în doze obișnuite ± codeină).

Formele severe necesită spitalizare, hiperhidratare pe cale intravenoasă, administrarea de antialgice majore² ± antispastice ± AINS ± anxiolitice, oxigenoterapie (în caz de hipoxie). Eficacitate discutabilă au alcalinizarea și administrarea vasodilatatoarelor.

C. Tratamentul transfuzional. Anemia cronică necomplicată nu necesită transfuzii, ci doar administrarea de foliați. Transfuziile de masă eritrocitară sunt indicate în caz de agravare a anemiei (criză aplastică, sechestrare splenică), având ca obiectiv corectarea hemoglobinei circulante până la valorile normale ale vârstei.

Exsanguinotransfuzia, utilizând masă eritrocitară³ se practică în episoadele vasoocluzive prelungite, ca și în pregătirea preoperatorie a bolnavilor. Exsanguinotransfuzia, având ca obiectiv scăderea HbS sub 20% și a hematocritului sub 40% este indicată în crizele pulmonare, în AVC trombotic sau în priapism.

Tratamentul transfuzional cronic este indicat în episoadele vasoocluzive severe (AVC în special), pentru prevenirea recidivelor, obiectivul fiind menținerea HbS la concentrații sub 30-40%, cu toate măsurile asociate indicate în aceste situații.

D. Splenectomia. Intră în discuție doar în cazul episoadelor de sechestrare splenică severă sau recidivante.

E. Tratamentul cu viză etiologică. Cuprinde – în prezent – administrarea de hidroxiuree (care crește valoarea HbF peste 20%, scăzând incidența episoadelor vasoocluzive, dar experiența este limitată la copil) și TMO allogenice (care realizează vindecarea bolii, dar este indicat doar cazurilor severe și care dispun de un donator familial HLA compatibil).

• Alte hemoglobinoze secundare unor mutații punctuale la nivelul genelor pentru lanțurile beta sau alfa

Hemoglobinoza C ($\alpha_2\beta_2^{6lys}$). Epidemiologic, este frecventă în Africa de Vest. Homozigoții (HbC/HbC) manifestă anemie hemolitică moderată (Hb = 8-

¹ Poate fi înlocuită cu amoxicilină, care asigură și protecția față de *Haemophilus influenzae* b.

² De evitat hipoxia, care poate avea consecințe dramatice!

³ Este de evitat creșterea vâscozității sângelui, prin menținerea hematocritului la valori sub 60%.

10 g/dl), cu reticulocitoză (5-10%) și splenomegalie. Examenul frotiului din sângele periferic evidențiază celule „în semn de tras la țintă” în aproximativ 100% din cazuri. Diagnosticul se face prin electroforeza hemoglobinei. Cel mai frecvent, nu necesită transfuzii. Heterozigoții (HbA/HbC) sunt clinic normali și asimptomatici. Doar examenul sângelui periferic evidențiază eritrocite „în semn de tras la țintă”. Dublul heterozigotism HbS/HbC se manifestă printr-un tablou de drepanocitoză homozigotă atenuat.

Hemoglobinoza D. Este întâlnită în India, Turcia și Africa. Are expresie clinică numai în caz de dublu heterozigotism HbS/HbD (foarte rar). Tabloul clinic este mai sever decât acela al HbS/HbC și apropiat de cel din HbSS.

Hemoglobinoza E ($\alpha_2\beta_2^{261ys}$). Este frecventă în Asia de Sud-Est, în special în Thailanda și în Cambodgia. Clinic, în formele homozigote, tabloul este de β -talasemie minoră. Formele heterozigote sunt asimptomatice, doar frotiul de sânge periferic prezentând ușoară microcitoză și hipocromie. Asocierii cu β -talasemia HbE/ β_0 nu este excepțională; tabloul clinic este acela al unei β -talasemii majore. Electroforeza proteinei evidențiază prezența doar a HbE și HbF.

Hemoglobinele instabile. Sunt produse prin mutații punctuale la nivelul lanțurilor β - (75%) sau α -globinice (25%), prin înlocuirea unui aminoacid la nivelul regiunii hémice. Au fost descrise până în prezent peste 100 variante, majoritatea rare și transmise autozomal dominant. Se caracterizează prin instabilitate moleculară, care conduce la denaturarea și precipitarea intraeritocitară a hemoglobinei. În formele cele mai severe, mase amorfe de hemoglobină denaturată (corpici Heinz) se atașează membranei eritrocitare, lezând-o și determinând hemoliza.

Clinic, se realizează anemii hemolitice congenitale cu corpi Heinz. Hemoliza devine evidentă la 3-6 luni postnatal, când HbF este înlocuită de HbA. Se manifestă cu anemie hemolitică cronică, de intensitate variabilă, cu icter și splenomegalie. Se pot produce și crize de hemoliză, care pot fi declanșate de un agent oxidant sau de infecții. Anemia este – uneori – suficient de severă încât să necesite tratament transfuzional cronic. Unii bolnavi prezintă o colorație brun închisă a urinei, datorită excreției de

mezobilifuscină (compus dipirolic, rezultat al unui metabolism anormal al hemului).

Paraclinic, în sângele periferic se notează anemie, reticulocitoză, uneori punctații bazofile.

Diagnosticul se stabilește prin: anamneza familială, evidențierea corpilor Heinz după o prealabilă incubare a eritrocitelor și colorația supravitală a frotiului cu albastru brilliant crezil, demonstrarea termolabilității hemoglobinelor¹, prin curba de disociere frecvent anormală (afinitate crescută sau scăzută pentru O_2) și – în final – prin evidențierea cu metodele biologiei moleculare a mutației cauzale.

Tratamentul constă în evitarea agenților oxidanți și terapie transfuzională cronică. Splenectomia nu este curativă, dar ameliorează tabloul clinic și evoluția bolii.

Hemoglobinele anormale cu afinitate crescută pentru oxigen. Au fost descrise aproximativ 100 anomalii rare ale hemoglobinei, care se caracterizează prin devierea la stânga a curbei de disociere a oxigenului; ele eliberează deficitar oxigenul la țesuturi, determinând hipoxie tisulară. Stimulul hipoxic conduce la creșterea producției de eritropoietină și poliglobulie secundară. Hemoglobina circulantă are, tipic, valori de 16-19 g/dl. Unele din aceste hemoglobine anormale pot fi demonstrate prin electroforeza hemoglobinei; altele (Hb Chesapeake, Hb Malmö, Hb Kempsey) au motilitate electroforetică normală, putând fi diferențiate numai prin studii de biologie moleculară.

Hemoglobinele anormale care determină cianoză. Sunt, de asemenea, rare. Trăsătura lor definitorie este afinitatea marcat scăzută pentru oxigen. Sunt realizate prin substituții de aminoacizi în poziții ale moleculei de hemoglobină situate în apropiere de grupa hem, afectând atomii de fier ai hemului, stabilizându-i în poziția² Fe^{3+} și determinând incapacitatea hemoglobinei de a lega oxigenul.

Sindromul hemoglobinelor M este transmis autozomal dominant. Sângele are o colorație brună, chiar

¹ Testul de precipitare la cald. Unele din hemoglobinele instabile migrează electroforetic cu HbA, de care nu pot fi distinse. Încălzirea hemolizatului la 50°C sau tratarea cu soluție tamponată de izopropanol 17% produc precipitarea hemoglobinelor instabile (Hb Köln, Hb Hammersmith, Hb Abraham Lincoln).

² Poziția Fe^{3+} conferă stabilitatea la enzime și agenți reductori ai methemoglobinei.

când este complet oxigenat. Semnul caracteristic al bolii este cianoza, care este prezentă de la naștere, dacă substituția intersează lanțurile α (ex: HbM Iwate), sau debutează la 4-6 luni postnatal, dacă substituția se produce la nivelul lanțurilor β (ex: HbM Saskatoon). Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de cianoză congenitală. Cianoza nu răspunde la acid ascorbic și albastru de metilen i.v.

În general, sunt anomalii clinice benigne și nu necesită tratament; poate exista și poliglobulie compensatorie. Methemoglobina nu depășește 25% din totalul Hb circulante. Două din variantele de HbM – HbM Saskatoon și HbM Hyde Park – sunt și instabile și pot determina anemie hemolitică cronică.

Electroforeza hemoglobinei poate identifica unele din aceste hemoglobine.

Methemoglobinemiile rezultate ca urmare a prezenței HbM trebuie diferențiate de alte cauze prin modificările caracteristice ale tipului de absorbție spectrală a soluțiilor de hemoglobină (de exemplu, pentru HbM absența benzii spectrale pentru 632 nm), ca și prin prezența unor niveluri normale de methemoglobin reductază (diaforaza).

Anemii hemolitice dobândite

Anemii hemolitice corpusculare dobândite

- **Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)**
(Boala Marchiafava-Micheli)

Este o boală rară, care nu are caracter familial.

Patogenic, se datorește unor anomalii prost definite ale membranei eritrocitare, care fac eritrocitul susceptibil la hemoliza mediată de complement. Conform unor studii, mutația genei Piga de pe cromozomul X ar determina deficitul unei proteine specifice – *decay accelerating factor (DAF)* – într-o subpopulație de eritrocite și leucocite. În absența acestei proteine de membrană¹, C3 din ser este depozitat pe eritrocite într-un ritm continuu, lent, nefiind clivat eficient de C1. Aceasta permite convertazei căii alternative (C3 bBb) să se dezvolte pe suprafața membranei eritrocitare, cu formarea com-

plexului de atac al membranei (C5-9) și liza celulelor (hemoliză).

Clinic, boala este rară sub 10 ani. Se manifestă prin anemie cronică, cu hemoliză predominant intravasculară (hemoliza fiind accentuată nocturn și în cursul somnului) și hemoglobinurie matinală. Și unele medicamente (aspirina, penicilina) sau infecțiile pot precipita hemoliza.

Durerile abdominale, lombare și cefaleea pot domina, uneori, tabloul clinic. Obişnuit, se notează splenomegalie moderată.

Examenul sângelui periferic demonstrează prezența unei anemii hemolitice normocrome, normocitară, hiperregenerativă sau macrocitară. Uneori, aspectul este de anemie hipocromă microcitară (prin pierderi cronice de Fe). Se poate asocia cu trombocitopenie (50%) sau leucopenie (50%), ceea ce susține unele păreri conform cărora HPN ar fi o boală clonală a celulelor hematopoietice.

Diagnosticul se stabilește prin testul hemolizei în mediu acid (**HAM**), defectul de ancorare al proteinei DAF poate fi evidențiat și prin studii de flow-cytometry.

Complicațiile sunt reprezentate de infecții bacteriene, tromboze (sindrom Budd-Chiari în special) și complicații tromboembolice; în aceste ultime două situații, terapia anticoagulantă este indicată.

Tratamentul constă în înlocuirea pierderilor cronice de fier și corticoterapie (care controlează hemoliza la unii bolnavi). Splenectomia este ineficăce. Transplantul alogenic de măduvă osoasă a fost practicat cu succes în unele cazuri.

În evoluție, după faza de anemie hemolitică, se notează trecerea în stadiul de aplazie medulară (pancitopenie) și – în final – la dezvoltarea unei leucemii acute mieloblastice, ceea ce întărește ipoteza unei anomalii a celulelor stem hematopoietice (HPN este o stare preleucemică).

Anemii hemolitice extracorporeale dobândite

Sunt clasificate etiopatogenic în anemii hemolitice extracorporeale de cauze nonimunologice (prin acțiunea factorilor mecanici, fizici, chimici, infecțioși, în cadrul microangiopatiei trombotice – a se vedea tabelul 13.V) și anemii hemolitice extracorporeale de cauze imunologice.

¹ După alte date, proteina este sintetizată normal, dar legarea sa la glucosfatidil inozitolul membranei eritrocitare este deficitară.

Anemiile hemolitice dobândite, produse prin mecanisme imunologice. În funcție de tipul reacțiilor imune, care stau la baza acestora, se clasifică în:

- anemii hemolitice prin izoimunizare fetomaternă în sistemul Rh (D) sau AB0 (a se vedea capitolul 7, „Boli nou-născutului”);
- anemii hemolitice prin alloimunizare (post-transfuzional);
- anemii hemolitice autoimune.

• Anemii hemolitice autoimune (AHAI)

Definiție. Sunt un grup de anemii caracterizate prin sinteza de autoanticorpi care reacționează specific cu anumite antigene eritrocitare (reacție însoțită sau nu de fixarea complementului seric) și care provoacă aglutinarea și/sau liza eritrocitelor.

Epidemiologie. Sunt rare la copil (frecvența fiind de 1/75 000-1/80 000), deși probabil sunt subdiagnosticate din cauza dificultăților tehnice. Nu există pre-dispoziție genetică, rasială, etnică sau de sex.

Etiopatogenie. La copil, majoritatea AHAI sunt secundare. După cauzele cele mai frecvente, se disting:

A. AHAI postinfecțioase – care sunt cele mai frecvente la copil și cu evoluție – obișnuit – benignă. Cel mai des, sunt implicate infecțiile virale (virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, infecții virale ale căilor respiratorii – gripă, rujeolă, infecții nediferențiate ale căilor aeriene superioare, varicelă, parotidită epidemică, hepatită acută virală, infecțiile cu herpes virus hominis ș.a.), dar și bacteriene (*Mycoplasma hominis*).

B. AHAI din alte (boli autoimune sistemice sau cu specificitate de organ (LES, AJ¹, hepatite autoimune, tiroidita autoimună ș.a.).

C. AHAI secundare din (boli neoplazice (boala Hodgkin, LMNH², leucemii, tumori solide).

D. AHAI din deficiențe imune congenitale și dobândite (agmaglobulinemia Bruton, disgmaglobulinemiile, deficitul de IgA, sindromul Wiskott-Aldrich, SCID, infecția HIV/SIDA).

E. AHAI de cauză medicamentoasă – medicamentele putând fi implicate într-o frecvență de până la 20% din AHAI. Se disting mai multe tipuri patologice prin care medicamentele pot declanșa reacții autoimune:

a) Tipul haptenă (Ackroyd) realizat de penicilină și cefalosporine, care se atașează la membranele eritrocitare, modificându-le antigenicitatea și declanșând producerea de autoanticorpi față de complexul medicament/antigen al membranei eritrocitare.

b) Tipul „martor inocent” (innocent bystander, Miesher-Schulmann), produs de fenacetină și chinidină și în care liza eritrocitelor este consecința fixării de complexe imune preformate, prezente în ser.

c) Tipul realizat prin mecanism autoimun veritabil și produs ca urmare a administrării de α -metil DOPA.

Patogenic (elementul definitoriu al AHAI îl constituie prezența – în plasma și/sau pe suprafața eritrocitelor – a autoanticorpilor antieritrocitari, care pot aparține următoarelor categorii:

- Autoanticorpi din clasa IgG (cel mai frecvent), dirijați față de antigenele sistemului Rh (anti-e, anti-corpi față de antigenul ubicuitar LW). Activitatea lor hemolitică este maximă la 37°C (anticorpi „calzi”).

- Autoanticorpi din clasa IgM, față de antigenele sistemului I/i eritocitar, cu activitate maximă între 0°-30° (anticorpi „rezi”) și care sunt observați, tipic, în infecția cu *Mycoplasma*.

- Hemolizinele bifazice (Donath-Landsteiner), care constituie autoanticorpi din clasa IgG, cu specificitate anti-P. Aceștia se fixează la rece pe eritrocite, hemoliza maximă producându-se însă la + 37°C.

Clasificarea patogenică a AHAI este sintetizată în tabelul 13.XXV.

Distrugearea eritrocitelor lezate se produce, cel mai frecvent, în sistemul reticuloendotelial din splină și ficat; în formele cele mai severe, hemoliza este intravasculară.

Mecanismele producerii autoanticorpilor antieritrocitari nu sunt deplin precizate: în unele cazuri poate fi vorba de modificări ale membranei eritrocitare induse de medicamente sau agenți infecțioși, aceasta căpătând proprietăți autoantigenice; în altele poate fi vorba de proliferarea autonomă a unei clone „interzise” de celule imune competente, cu autore-activitate la self.

Tablou clinic. Debutul hemolizei este, cel mai frecvent, brutal. În formele cele mai severe, se produce o anemie supraacută, cu risc vital (hemoliza supraacută intravasculară). Obișnuit, este vorba însă de o anemie hemolitică moderată, cu icter, hemoglobinurie și splenomegalie. Absența hipertensiunii arteriale și a afectării renale o diferențiază de SHU.

¹ AJ – artrită juvenilă.

² LMNH – limfom non-hodgkinian.

CLASIFICAREA PATOGENICĂ A ANEMIILOR HEMOLITICE AUTOIMUNE

Tipul AHAI	Clasificarea în funcție de optimul termal	Specificitatea autoanticorpilor	Testul Coombs cu anticorpi monospecifici	Expresia clinică
Tipul IgG „pur“	Anticorpi „calzi“	Anti - Rh	IgG	Boală hemolitică autoimună prin anticorpi „calzi“, tipul acut, autolimitat sau forma cronică/prelungită
Tipul IgG „mixt“ (Ig G + C)	Idem	Anti - Rh	IgG + C3	Idem
Tipul IgM	Anticorpi „reci“	Anti - I, Anti - i, Anti - Pr	IgM + C3	Boala aglutininelor „reci“
Tipul IgG anti - P	Hemolizine bifazice (Donath - Landsteiner)	Anti - P (anti-Tja)	IgG + C3	Hemoglobinuria paroxistică „a frigore“
Tipul C ₃	Anticorpi „calzi“	?	C3	80% din cazurile de AHAI acută tranzitorie
Alte tipuri (rare)	Anticorpi „calzi“	Anti - Rh Anti - Rh + Anti - I, Anti - Pr1	IgA IgG + IgM IgM + C3	Diversă

Variante clinice de AHAI:

Boala aglutininelor „reci“. Cel mai frecvent, apare după infecții virale sau consecutiv pneumoniei cu *Mycoplasma pneumoniae*.

Este produsă prin anticorpi din clasa IgM față de antigenul I al eritrocitelor; sunt notate titruri considerabile¹, uneori enorme de autoanticorpi ($\geq 1/10\,000$). Uneori, în mononucleoza infecțioasă, se produc AHAI acute cu anticorpi anti-i.

Clinic, în cazul prezenței de titruri foarte mari de autoanticorpi „reci“ se produc episoade severe de hemoliză intravasculară, cu hemoglobinemie și hemoglobinurie după expunere la rece.

Examenul sângelui periferic are ca notă specifică existența aglutinării spontane a eritrocitelor (prezența de „fișicuri“ eritrocitare).

Bolile hemolitice autoimune prin anticorpi „calzi“:

a) Tipul acut, tranzitoriu – este întâlnit, predominant, la sugar și la copilul mic. Frecvent este determinat de infecții (mai ales ale căilor aeriene superioare). Debutul este acut, cu febră, paloare, icter, hemoglobinurie, splenomegalie și prostrăție. Evolutiv, se notează răspuns prompt la corticoterapie, mortalitate redusă și vindecare deplină în circa 3 luni.

¹ Anticorpii „reci“ pot fi prezenți în titru scăzut în mod normal.

b) Tipul cu evoluție prelungită sau cronică este caracterizat prin:

- durată evoluției de luni sau ani;
- asocierea cu alte afecțiuni hematologice autoimune – PTI (purpură trombocitopenică imunologică)², leucopenie sau neutropenie imună;
- apariția deseori secundară unei boli autoimune sistemice sau cu specificitate de organ, sau a unei neoplazii limforeticolare; 50% sunt însă idiopatice;
- prezența asociată a unei multitudini de autoanticorpi „sateliți“ (AAN, anticorpi antimitocondriali, autoanticorpi cu specificitate de organ);
- răspunsul variabil și – în general – modest la corticoterapie;
- mortalitatea de 10%, deseori datorată bolii de bază.

Hemoglobinuria paroxistică „a frigore“. Este asociată cu prezența hemolizinelor bifazice (Donath-Landsteiner). Aproximativ 1/3 din cazuri au fost asociate, anterior, cu sifilisul congenital sau câștigat și aveau o evoluție nefavorabilă. În prezent, predomină formele acute, pasagere, secundare infecțiilor virale (mononucleoza infecțioasă, parotidita epidemică, rujeola). Există și o formă idiopatică cronică.

Hemoliza este declanșată de expunerea la frig și poate fi brutală, cu hemoliză intravasculară, hemoglobinemie, hemoglobinurie și insuficiență renală.

² Sindromul Evans care are evoluție cronică și, în general, prognostic nefavorabil.

Caracteristică este și asocierea cu acrocianoză și sindrom Raynaud, afectând predominant părțile expuse la frig (urechile, nasul, extremitățile degetelor). Hepatosplenomegalia este notată constant.

Tratamentul constă în evitarea expunerii la frig și transfuzie în caz de anemie severă.

Diagnostic de laborator în AHAI. Examenul sângelui periferic demonstrează prezența unei anemii normocrome, normocitară, uneori severă (Hb sub 6 g/dl). Frecvent, pot fi observate sferocite pe frotiu (sferocitoză secundară). Reticulocitoza este marcată (peste 50%), dar poate lipsi inițial, în formele foarte severe. Pot fi prezente și eritrocite nucleare în frotiul de sânge periferic. Obșnuit, anemia este asociată cu leucocitoză și trombocitoză (exceptând sindromul Evans).

Biochimic, bilirubina serică este crescută, haptoglobina serică este scăzută, hemoglobina plasmatică liberă are valori crescute, există hemoglobinurie.

Testul Coombs direct relevă prezența autoanticorpilor anti-eritrocitari și a fracțiunilor complementului seric (C3) pe suprafața eritrocitelor. Autoanticorpii pot fi din clasa IgG sau din clasa IgG asociați cu C3, în 80%-90% din AHAI cronice și 1/3 din AHAI acute¹. Autoanticorpii din clasa IgM asociați cu C3² sau numai C3 sunt demonstrați în majoritate în AHAI acute (C3 în 80% din AHAI acute tranzitorii).

Testul Coombs indirect realizează evidențierea autoanticorpilor de pe eritrocite și studierea serului; permite titrarea autoanticorpilor.

Tratament:

A. Tratamentul suportiv constă în transfuzii de masă eritrocitară. Acestea sunt indicate de urgență în anemiile hemolitice supraacute; pot fi necesare și în alte anemii severe. De notat că determinarea grupei sanguine poate fi dificilă, din cauza prezenței autoaglutininelor³. Este necesară fenotiparea completă a eritrocitelor și alegerea sângelui ale cărui

eritrocite dau cel mai mic titru de pozitivitate in vitro la reacția Coombs. Testul de compatibilitate directă pe lamă este dificil de interpretat! Beneficiul este – obișnuit – tranzitoriu.

B. Tratamentul patogenetic se bazează, la copil, în special, pe corticoterapie. Se utilizează prednisonul, în doze de 2-3 mg/kg/zi (chiar până la 6 mg/kg/zi în formele foarte severe!). Durata tratamentului este de circa 3 săptămâni, pentru tratamentul de atac. Urmează reducerea progresivă a dozelor, durata totală a tratamentului fiind, în formele acute, de 2-3 luni. Criteriul de eficiență este reprezentat de menținerea valorilor Hb circulante mai mari de 12 g/dl și a reticulocitelor sub 10%. Testul Coombs poate rămâne pozitiv, chiar dacă hemoliza a încetat!

În caz de recădere, tratamentul se reia cu doza de atac.

În formele cronice, este necesară stabilirea dozei minime eficace și corticoterapie de lungă durată.

C. Tratamentul formelor cronice:

Plasmafazeza este dificil de realizat la copil, iar efectul ei este tranzitoriu. Poate fi utilă în formele foarte severe (episoadele de hiperhemoliză).

Imunoglobulinele i.v. au, de asemenea, frecvent, efecte tranzitorii.

Imunosupresivele (ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A) au indicații excepționale la copil – formele corticorezistente sau corticodependente (în general, forme cronice).

Splenectomia este, de asemenea, rezervată formelor severe și rezistente la tratament. Eficacitatea ei este de 50-70%. Înainte de splenectomie trebuie încercată terapia cu imunoglobuline i.v. și Danazol.

Timectomia poate fi și ea practică în formele severe.

Bibliografie selectivă

- ALTER B.P., YOUNG N.S.: The bone marrow failure syndromes. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 237-372.
- ANDREWS N.C., BRIDGES K.R.: Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 432-462.
- BACIGALUPO A., PODESTA M. și colab.: Immunosuppression of hematopoiesis in aplastic anemia: activity of T lymphocytes. Immunol. 1980; 125:1449.

¹ Uneori, testul Coombs este fals negativ, din cauza sensibilității sale limitate. Sunt necesare minimum 250-500 molecule IgG pe membrana eritrocitului pentru a produce o reacție pozitivă. Sunt necesare teste speciale de evidențiere.

² IgM sunt dificil de evidențiat deoarece se detașează ușor de pe suprafața eritrocitelor; testul poate fi pozitiv numai pentru C3.

³ De exemplu, în cazul autoanticorpilor „calzi”, aglutinarea spontană poate duce la un rezultat fals de grup AB (IV) Rh (D) pozitiv!

- BARR R.D., J. WANG PENG și colab.: Hematopoietic stem cells in human peripheral blood. *Science* 1975; 109:284.
- BERARDI A.C., J. WANG și colab.: Functional isolation and characterization of human hematopoietic stem cells. *Science* 1995; 267:104.
- BRUGUARA C., PLATT O.S.: The neonatal erythrocyte and its disorders. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 19-52.
- BUNN H.F.: Human hemoglobins: normal and abnormal. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 729-761.
- DOVER G.J., PLATT O.S.: Sickle cell disease. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 762-810.
- GALLAGHER F.G., FORGET B.G., LUX S.E.: Disorders of the erythrocyte membrane. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 544-64.
- GILLIO A.P., GUINAN B.C.: Cytokine treatment of inherited bone marrow syndromes. *Int. J. Pediatr. Hematol/Oncol.* 1992; 2:123.
- GILLIO A.P., FAULKNER L.B. și colab.: Treatment of Diamond-Blackfan anemia with recombinant human interleukin 3. *Blood* 1993; 82:744.
- GOLDWASSER E., BERU N. și colab.: Erythropoietin. *Immunol. Ser.* 1990; 49:257.
- LANZKOWSKY PH.: *Pediatric Hematology-Oncology*. McGraw-Hill Book Co., New York, 1980.
- LORD B.I.: Kinetics of the recognizable erythrocyte precursor cells. *Clin. Hematol.* 1979; 9:355.
- LUZZATO L.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 704-726.
- MENTZER W.C.: Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 667-703.
- METCALF D.: The colony stimulating factors. *Cancer* 1990; 65:2185.
- NICOLA N.A.: Hematopoietic cell growth factor and their receptors. *Rev. Biochem.* 1989; 58-45.
- OGAWA M.: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; 81:2844.
- ORKIN S.H., NATHAN D.G.: The thalassemias. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 811-886.
- OSKI F.A., BRUGUARA C., NATHAN D.G.: A diagnostic approach to the anemic patient. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 375-384.
- PIONELLI S.: Lead poisoning. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 480-496.
- POPESCU V. (sub red.): *Anemiile hipocrome la sugar și copil*. Edit. Medicală, București, 1985.
- POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D.: *Icterele nou-născutului, sugarului și copilului. Ictero-anemiile hemolitice*. Edit. Medicală, București, 1986.
- SHIVDASANI R.A., ORKIN S.H.: The transcriptional control of hematopoiesis. *Blood* 1996; 87:4025.
- SIEFF C.A., NATHAN D.G., CLARK S.C.: The anatomy and physiology of hematopoiesis. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 162-236.
- STROBER W., JAMES S.P.: The interleukines. *Pediatr. Res.* 1988; 24:549.
- TURCANU L., ȘERBAN M.: *Hematologie pediatrică*. CIMC, București, 1986.
- WHITEHEAD V.M., ROSENBLATT D.S., COOPER B.A.: Megaloblastic anemia. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 385-422.
- WARE R.E., ROSSE W.F.: Autoimmune hemolytic anemia. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 499-522.

B. Patologia leucocitelor

Constantin Arion, Bogdan Dinu

DATE GENERALE

Leucocitele sunt reprezentate de polimorfonucleare (granulocite neutrofile, eozinofile și bazofile) și de mononucleare (limfocite și monocite). Cele mai importante funcții ale leucocitelor sunt rezistența față de infecții și îndepărtarea și prelucrarea produșilor de catabolism celular.

Neutrofilele

Constituie tipul predominant de granulocite; nucleul lor are între 1 și 5 segmente. Ele sunt cele mai importante celule fagocitare implicate în apărarea față de infecțiile bacteriene acute; funcțiile lor sunt reprezentate de orientarea și deplasarea către sursele de infecție și inflamație, identificarea, înglobarea și distrugerea germenilor patogeni.

Funcții specifice:

Motilitatea și chemotactismul sunt primele implicate din funcțiile specifice ale granulocitelor. Agentul patogen (antigenul) interacționează cu proteinele din ser (imunoglobulinele, componentii sistemului complementului) generând factori chemotactici. *Factorii chemotactici* (C5a, produși ai plachetelor – PAF, trombina generată de coagulare, lymphocyte derived chemotactic factor produs de limfocitele T activate, produși eliberați de neutrofilele însele – leucotriena B₄) difuzează, creând un gradient care atrage neutrofilele la nivelul sediului afectării. Neutrofilele răspund la aceste substanțe prin prezența de receptori specifici pe suprafața lor. Atașarea substanțelor chemotactice la receptori conduce la schimbarea potențialului de suprafață al leucocitelor și la activarea acestora, precedată de eliberarea de Ca⁺⁺ intracelular. După activare, neutrofilul își schimbă forma și numărul de receptori de suprafață, crește, amplificând procesul.

Stimularea receptorilor este tradusă în răspunsuri funcționale de către proteinele care leagă nucleotidele guanidinice (sistemul de mesageri secundari); acestea modulează activitatea fosfolipazei C. Fosfolipaza C, la rândul ei, clivează 1-fosfatidil-D-mioinozitol 4,5-trifosfatul (PIP₃) în mesagerii secundari: inozitol trifosfatul (IP₃) și diacilglicerolul. Aceștia produc activarea protein kinazei C¹ și cresc nivelul Ca⁺⁺ intracelular. O altă consecință a hidrolizei PIP₃ este eliberarea acidului arahidonic, generarea leucotrienelor (LTB₄ – care funcționează ca o chemotaxină) și creșterea fluxului de calciu intracelular.

Evenimentele moleculare anterior descrise duc la modificarea formei granulocitelor neutrofile, la adezivitatea lor la nivelul suprafețelor endoteliale, la mobilitatea ameboidă a acestora, la activarea metabolismului respirator (respiratory burst) și la degranularea neutrofilelor.

Mișcarea granulocitelor implică modificarea configurației actinei, miozinei și a microtubulilor din citoplasmă. Acestea sunt importante și pentru degranularea neutrofilelor, proces prin care conținutul granulelor azurofile (primare) și al granulelor specifice (secundare) este eliberat în fagozomi și la su-

prafața celulei. Granulele primare conțin substanțe importante pentru activitatea bactericidă a neutrofilelor (elastaza, mieloperoxidaza, defensinele). În granulele secundare se găsesc receptori care sunt transferați la suprafața leucocitelor (exemplu, C3bi) și substanțe cu rol crucial în inflamație (colagenaza, activatorul plasminogenului) sau în bactericidie (lizozimul, lactoferina, citocromul b).

Membranele granulelor specifice conțin receptori glicoproteici implicați în adeziunea neutrofilelor, ca și în ingestia microbilor opsonizați de complement (exemplu, C3bi). Pe lângă degranulare, care se produce în interval de secunde de la stimulare, neutrofilele își cresc consumul de O₂ (activarea respiratorie, „respiratory burst“) și generează metaboliți toxici ai oxigenului.

În ceea ce privește *fagocitoza*, microorganismele sunt opsonizate (preparate pentru fagocitoză) de factori termostabili și termolabili (IgG și C3). Leucocitele umane au 3 receptori distincți pentru fiecare din cele 4 subclase de IgG (IgG1-4) și 4 receptori pentru C3 (CR1-4). CR1 și CR3 sunt receptori distincți pentru opsonine, situați pe suprafața neutrofilelor, monocitelor și macrofagelor, legând C3b și C3bi, respectiv.

Trigger-ul pentru ingestia de către fagocite a microbilor sau celulelor opsonizate și legate de CR1 și CR3 implică fosforilarea receptorilor de către protein kinaze. Proteinele de adeziune prezente în plasmă și matricele tisulare (fibronectina, laminina) și mirbol fosfatul (stimulant al protein kinazei C) activează fagocitoza.

Fagocitoza este un proces activ însoțit de asamblarea și dezasamblarea proteinelor contractile; se realizează emiterea unor pseudopode care învăluie microorganismul și îl includ în citoplasma neutrofilului, în interiorul unei vezicule (fagozomul). Granulele fuzionează cu membrana fagocitelor (fagolizozomul) și își descarcă conținutul în interiorul acestora. În neutrofile, granulele specifice interacționează cu fagozomul mai precoce decât granulele azurofile.

Degranularea promovează *omorârea intracelulară a germenilor* (killing-ul) și *digestia microbilor*.

Cinetica neutrofilelor. Neutrofilele sunt eliberate în sângele periferic ca urmare a unui proces cinetic complex reglat.

Pool-ul total al polimorfonuclearelor neutrofile include compartimentul medular (celule stem orien-

¹ Fosforilează mai multe proteine intracelulare importante, necesare pentru activarea celulară și asamblarea actinei și proteinelor contractile asociate.

tate spre linia mieloidă și seria mieloidă, pool-ul medular de rezervă¹ și compartimentul sanguin (compartimentul circulant și compartimentul marginal² de mărime aproximativ egală). S-a estimat la 6-11 zile durată de timp necesară parcurgerii diferitelor stadii de diferențiere de la mieloblast la neutrofilele mature din sângele periferic.

Leucocitoza apare rapid în cursul infecțiilor acute și persistă ca rezultat al modificării cineticii mielopoiezei:

- eliberarea de neutrofile din pool-ul de rezervă medular în sângele periferic;
- creșterea producției de neutrofile mature la nivelul măduvei osoase prin creșterea numărului celulelor stem orientate spre mielopoieză și spre linia granulomacrogag, ca și prin creșterea mitozelor la nivelul pool-ului de celule proliferante al seriei mieloidă (mieloblast, promielocit, mielocit);
- scurtarea timpului de tranzit prin pool-ul maturation (mielocit, metamielocit, nesegmentat, neutrofil matur) din măduva osoasă de la 6 zile la 2 zile.

Mecanismele prin care polimorfonuclearele migrează din sângele periferic în țesuturi, la nivelul sediilor de inflamație au fost, de asemenea, elucidate. În intervalul a câteva minute de la producerea unei leziuni tisulare sau de la invazia țesuturilor de către germeni patogeni, neutrofilele aderă la endoteliul vascular și migrează consecutiv în țesuturi. Neutrofilele trec prin peretele vascular prin proiectarea de pseudopode printre celulele endoteliale.

Migrarea neutrofilelor din circulație în țesuturi este considerată stadiul final al cineticii acestora (nu există reîntoarcere substanțială în sângele periferic). Neutrofilele marcate radioactiv sunt evidențiate în ficat, splină, plămân, tractul gastrointestinal și tractul urinar, care reprezintă situsurile unde acestea sunt pierdute din circulație în mod normal.

Cinetica neutrofilelor este modulată de acțiunea citokinelor și a factorilor de creștere hematopoietici,

¹ Mărimea sa este de 10 ori aceea a pool-ului circulant; existența pool-ului medular de rezervă este importantă datorită timpului de înjumătățire scurt al neutrofilelor în sângele periferic (6-7 ore) și turnover-ului rapid al acestora. Mobilizarea celulelor din pool-ul de rezervă se produce sub acțiunea endotoxinei, TNF, IL-1 și a substanțelor derivate din activarea complementului (C3c).

² Celulele care aderă la nivelul endoteliului venulelor post-capilare.

după cum o demonstrează culturile de celule din măduva osoasă:

- IL-3 stimulează coloniile de celule stem, BFU-E și coloniile de megacariocite;
- GM-CSF stimulează creșterea coloniilor mixte (neutrofile, monocite, eozinofile) ca și a coloniilor discrete de neutrofile, monocite, eozinofile;
- G-CSF stimulează coloniile de neutrofile, diferențierea terminală și funcțiile specifice ale neutrofilelor;
- M-CSF exercită influențe similare cu acelea ale G-CSF la nivelul monocitelor.

Investigarea diferențiată a cineticii leucocitare este posibilă prin tehnici specifice:

- formarea neutrofilelor la nivelul măduvei osoase și a reglării acestei funcții prin cultura de celule din măduva osoasă pe gel semisolid de agar, în prezența factorilor de creștere specifici menționați (CFU-GM, CFU-G ș.a.);
- compartimentul de rezervă al măduvei osoase este estimat prin injectarea i.v. de 4 ng/kg endotoxină; după o scădere inițială a neutrofilelor în sângele periferic, numărul acestora crește de 3 ori în 6-8 ore, cu o predominanță a nesegmentatelor;
- modificarea numărului de leucocite circulante (creștere de 2-4 ori) după administrarea i.v. de corticoizi sau de adrenalină se datorește demarginalizării leucocitelor.

Eozinofilele

Sunt caracterizate prin prezența în citoplasmă de granule mari, roșietice la colorațiile uzuale și prin nucleul format de 1-2 segmente. Ele reprezintă < 5% din numărul neutrofilelor circulante și joacă roluri în apărarea față de infiltrațiile parazitare, ca și în reacțiile alergice.

Bazofilele

Se disting prin prezența de granulații grosolane, albastru închis, împrăștiate în citoplasmă și estompând nucleul. Rolul lor fiziologic nu este bine precizat, dar conțin niveluri mari de heparină și histamină. În mod normal, reprezintă aproximativ 0,5% din leucocitele circulante totale.

Limfocitele

Limfocitele din sângele periferic sunt celule de talie mică (cele mai multe măsoară 9 μm în diametru), au nucleul rotund, colorat albastru intens și citoplasma slab bazofilă. Posedă mobilitate activă, dar sunt lipsite de capacitate fagocitară. Principalele subclase funcționale sunt reprezentate de limfocitele T, limfocitele B și limfocitele mari, granulare (celulele NK). Joacă un rol important în medierea răspunsurilor imune (a se vedea capitolul 12, „Sistemul imunitar și sindroame imunodeficitare“). În mod normal, reprezintă 30-60% din totalul leucocitelor circulante.

Monocitele și sistemul macrofagelor tisulare fixe

Monocitele reprezintă celule fagocitare de dimensiuni mai mari, cu nucleu mare și lobulat, citoplasmă abundentă gri-albăstruie și conținând granule azurofile fine. Constituie un component important al sistemului fagocitelor. Durata medie de viață a monocitelor în sângele periferic este de 6-8 ore.

La nivelul situsurilor inflamatorii, monocitele participă la răspunsul fagocitar, ca urmare a recrutării prin acțiunea produselor bacteriene, în special a lipopolizaharidului (endotoxină). Mobilitatea monocitelor este mai lentă și ele nu pot înlocui neutrofilele ca celule fagocitare de primă linie. Monocitele reprezintă 1-5% din leucocitele circulante.

După părăsirea sângelui periferic, monocitele intră în țesuturi unde se diferențiază în macrofage

tisulare. Acestea sunt celule cu viață lungă (aproximativ 2 ani) și exercită funcții fagocitare – înglobează resturi celulare, bacterii ș.a. Sunt implicate în apărarea față de microorganisme ca *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* și – în special – în infecțiile cronice.

Sistemul macrofagelor tisulare fixe reprezintă celulele fagocitare cu localizare „strategică“, în locurile bogat vascularizate: ficat, splină, plămân, măduvă osoasă. Activarea lor este inițiată de citokinele secretate de limfocitele T. Funcțiile lor sunt: îndepărtarea din circulație a CIC (complexe imune circulante), a celulelor sanguine acoperite de anticorpi și complement, a microbilor opsonizați, precum și a altor resturi de particule.

ANOMALII CANTITATIVE ALE LEUCOCITELOR

Evoluția normală a numărului de leucocite și a formulei leucocitare la diverse perioade de vârstă. Neutrofilele predomină la naștere, dar scad rapid în primele zile postnatale. La sugar, ele reprezintă 20-30% din leucocitele circulante. Proporții egale de neutrofile și limfocite apar la vârsta de 5 ani. Predominanța neutrofilelor de aproximativ 70% în formula sanguină, caracteristică adultului, nu se înregistrează decât la pubertate. Numărul absolut al neutrofilelor la copil este de 1 500-2 500 / μl .

Numărul de leucocite și variațiile normale ale formulei leucocitare sunt prezentate în tabelul 13.XXVI.

TABELUL 13.XXVI

VALORILE NUMĂRULUI DE LEUCOCITE ȘI FORMULA LEUCOCITARĂ LA DIVERSE VÂRSTE ALE COPILĂRIEI

Vârsta	Numărul leucocitelor (/ μl)		Formula leucocitară (%)				
			Neutrofile		Limfocite	Eozinofile	Monocite
	Mediu	Interval	Mediu	Interval	Mediu	Mediu	Mediu
Nou-născut (sânge din cordonul ombilical)	18 000	9 000-30 000	61	40-80	31	2	6
2 săptămâni	12 000	5 000-21 000	40	–	48	3	9
3 luni	12 000	6 000-18 000	30	–	63	2	5
6 luni-6 ani	10 000	6 000-15 000	45	–	48	2	5
7-12 ani	8 000	4 500-13 500	55	–	38	2	5
Adult (F, M)	7 500	5 000-10 000	55	35-70	35	3	7

Anomalii cantitative ale neutrofilelor

Neutrofilii

Sunt definite prin creșterea numărului absolut al neutrofilelor peste valorile normale vârstei. Mecanismul lor de producere este complex:

- creșterea numărului de neutrofile mobilizate în circulație din pool-ul marginal sau din compartimentul de rezervă din măduva osoasă;
- creșterea duratei de viață (T/2) a neutrofilelor din sângele periferic, datorită limitării accesului în țesuturi;
- creșterea proliferării celulelor precursoare în măduva osoasă și a diferențierii terminale în seria granulocitară.

Tabelul 13.XXVII înfățișează principalele cauze de neutrofilie la copil.

TABELUL 13.XXVII

CAUZE DE NEUTROFILIE LA COPIL

Neutrofilii acute

- Neutrofilia indusă de efort
- Neutrofilia indusă de adrenalină
- Neutrofilia indusă de administrarea de glucocorticoizi
- Neutrofilia ca răspuns la inflamațiile acute (ex. RAA)
- Neutrofilia ca răspuns la infecțiile acute care generează endotoxine

Neutrofilii cronice

- Corticoterapia prelungită
- Inflamații cronice (ex. AJ)
- Infecții cronice (abcese profunde, viscerele)

Neutrofilia din bolile hematologice

- Posthemoragii
- Anemii hemolitice cronice
- Reacții transfuzionale
- Postsplenectomie
- Sindroame mieloproliferative
- Deficite funcționale leucocitare (deficitul de adeziune, deficitul de glicoproteină, receptor C3bi)

Reacții leucemoide¹

- Septicemii
- Infecții micotice și cu protozoare sistice
- Insuficiență hepatică
- Acidoză diabetică
- Azotemie
- Metastaze neoplazice în măduva osoasă

¹ Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu leucemia mieloidă cronică (fosfatazele alcaline leucocitare, FAL, sunt crescute).

Neutropenii

Sunt definite prin scăderea numărului absolut al neutrofilelor circulante la valori $\leq 1500/\mu\text{l}$. În raport cu gravitatea, se împart în neutropenii ușoare ($1500-$

$1000/\mu\text{l}$), moderate ($1000-500/\mu\text{l}$) și severe (sub $500/\mu\text{l}$). Îndeosebi acestea din urmă prezintă riscul infecțiilor amenințătoare de viață ce este mai crescut la bolnavii care primesc chimioterapie antineoplazică.

Cele mai frecvente localizări ale infecțiilor realizate în condiții de neutropenie sunt: cheilita, stomatita și gingivita; celulita și flegmonul perirectal; abcese cutanate superficiale sau profunde; pneumoniile, sinuzita și otita medie; septicemiile.

Principalii agenți patogeni provin fie din rândul bacteriilor endogene, fie prin colonizarea cu microorganisme nozocomiale și sunt reprezentate de *Staphylococcus aureus* și bacteriile gramnegative enterice. De notat că, în caz de neutropenie avansată, fenomenele locale de inflamație sunt mai estompate, ceea ce impune un grad ridicat de suspiciune din partea medicului!

În raport cu principalele mecanisme de producere a neutropeniei, distingem:

A. Neutropenii datorate anomaliilor proliferative ale celulelor stem orientate spre seria granulocitomacrofagă. Caracteristicile acestui tip patogenetic de neutropenie sunt:

- prezența neutropeniei în sângele periferic, frecvent asociată cu monocitoză și eozinofilie;
- scăderea precursorilor mieloidi în măduva osoasă, în condițiile în care seriile eritocitară și megacario-citară sunt normal reprezentate;
- scăderea producției de neutrofile sau o producere inefficientă a acestora.

Mecanismele prezumtive de realizare sunt reprezentate de expresia anormală a receptorilor pentru factorii de creștere hematopoietici și/sau micromediul medular nefavorabil.

• **Neutropenia benignă.** Se descriu forme congenitale (autozomal dominante) și forme câștigate. Examenul măduvei osoase demonstrează prezența unui număr adecvat de precursori mieloidi, dar se observă oprirea în maturare într-un anumit stadiu (de obicei în stadiile promielocit - mielocit - metamielocit).

Riscul infecțios este redus și prezent numai pentru neutropeniile severe. Răspunsul la corticoizi este variabil și - în general - corelat cu evoluția (benignă sau gravă). Infecțiile pot fi controlate cu tratament adecvat (antibiotice, drenaj chirurgical).

Din punct de vedere evolutiv, este de notat că la unii copii se poate produce remisiunea spontană, obișnuit tardiv în copilărie.

• **Neutropenia congenitală severă.** Se poate prezenta ca forme familiale (transmisie autozomal re-

cesivă, boala Kostmann) și ca forme sporadice. Examenul sângelui periferic notează un număr de neutrofile persistent sub 200/ μ l, numărul de trombocite fiind normal; deseori se asociază o anemie de tip inflamator cronic. La nivelul măduvei osoase, dezvoltarea în seria mieloidă este normală până în stadiul promielocitar/mielocitar, cu o depleție marcată a stadiilor ulterioare de maturare și a neutrofilelor mature.

Copiii afectați prezintă infecții piogenice recurente, cu localizări în special bucale, cutanate și rectale. Este de subliniat faptul că infecțiile pot evolua fatal. Tratamentul constă în administrarea s.c. de G-CSF, precum și în terapia promptă și energetică a infecțiilor.

• **Neutropeniile ciclice.** Se manifestă prin episoade febrile, asociate cu ulceratii bucale și neutropenie profundă, survenind cu o periodicitate de aproximativ 21 zile. Neutropenia persistă 3-6 zile, după care numărul neutrofilelor revine la normal; numărul monocitelor în sângele periferic este tipic crescut în perioada de nadir a neutropeniei. Se descriu forme cu caracter familial (în 25-30% transmiterea fiind autozomal dominantă) și forme sporadice. Debutul manifestărilor este, obișnuit, în jurul vârstei de 10 ani. Tratamentul constă în administrarea de antibiotice în cazul complicării cu infecții severe; G-CSF scurtează durata neutropeniei la 24 ore.

• **Neutropeniile asociate cu anomalii fenotipice.** *Sindromul Shwachman* constă în asocierea: neutropenie moderată și insuficiență pancreatică exocrină, comparabilă cu cea din fibroza chistică (diaree cronică, malabsorbție, falimentul creșterii) ca urmare a atrofiei și infiltrației grasoase a pancreasului. Boala este rară, familială, cu transmiterea probabil autozomal recesivă. În sângele periferic se notează neutropenie, adesea asociată cu anemie și trombocitopenie. Măduva osoasă este marcat hipocelulară. Radiografia de schelet evidențiază displazia metafizară caracteristică. Tratamentul constă în măsurile de terapie ale insuficienței pancreatice; s-a încercat ameliorarea neutropeniei prin administrarea de G-CSF s.c.

Sindromul hipoplaziei cartilajului și părului este familial, cu transmitere autozomal recesivă. Se caracterizează prin asocierea: nanism achondroplazic, păr fin, friabil, anomalii ale cartilajelor, neutropenie moderată și creșterea susceptibilității la infecții¹.

Tratamentul este reprezentat de îngrijirea adecvată a infecțiilor.

Diskertoza congenitală se transmite X-linkat și constă în asocierea de distrofii unghiale, leucoplazii și hiperpigmentare reticulară a pielii. Neutropenia se întâlnește la 1/3 din cazuri; măduva osoasă este hipoplazică. Riscul infecțios nu este, în general, sever.

• **Neutropeniile câștigate (din malignități și alte afectări ale măduvei osoase).** Neutropenia poate fi o manifestare a leucemiilor și limfoamelor, caz în care se produce prin infiltrarea cu celule neoplazice a măduvei osoase și/sau prin mielofibroza secundară. Infiltrațiile granulomatoase ale măduvei osoase (boala Gaucher, boala Niemann-Pick) și osteopetroza se pot însoți, de asemenea, de neutropenie. Radiațiile ionizante, intoxicațiile cu substanțe având în structură nucleu benzenic sau cu fluor pot produce neutropenie prin afectarea seriei mieloidă.

B. Neutropenii realizate prin scurtarea duratei de viață a neutrofilelor:

• **Neutropeniile intrainfecțioase.** *Infecțiile virale* constituie cea mai frecventă cauză de neutropenie tranzitorie la copil. Sunt implicate: virusurile hepatice A și B, virusul sincițial respirator, virusurile gripale, virusul rujeolos, virusul ruzeolei, virusurile varicelo-zosteriene ș.a. Neutropenia se observă în primele 24-48 ore de evoluție a infecției și durează 3-6 zile (corespunde, în general, perioadei de viremie).

În *septicemiile bacteriene*, neutropenia este datorată consumului/distrugerii crescute de neutrofile și constituie un semn de prost augur (epuizarea rezervelor medulare).

• **Neutropeniile prin sechestrare splenică crescută.** Se observă în hipersplenism și sunt deseori asociate cu trombocitopenie și anemie.

• **Neutropeniile autoimune.** Se observă, mai frecvent, la copilul în vârstă de 5-24 luni. Se manifestă prin neutropenie severă (< 200/ μ l), descoperită, deseori, incidental și care persistă 6-24 luni. Anticorpii antineutrofile pot fi evidențiați prin tehnici specifice (imunofluorescență, tehnici care detectează IgG legate de suprafața neutrofilelor).

Terapia constă în administrarea de corticoizi (4-8 săptămâni) și tratamentul adecvat al complicațiilor infecțioase (antibioticoterapie, drenaj chirurgical). Administrarea de imunoglobuline i.v. în doze mari produce o creștere tranzitorie a numărului neutrofilelor.

¹ Mulți bolnavi au și anomalii asociate ale imunității celulare!

De notat că neutropeniile autoimune pot fi întâlnite și în bolile inflamatorii ale țesutului conjunctiv (ca lupusul eritematos sistemic).

• **Neutropeniile medicamentoase.** Se pot produce prin *mecanism idiosincrazic* (îndeosebi la fenotiazine, clorotiazidă ș.a., cu o perioadă de latență de 20-40 zile de la inițierea administrării) sau prin *hipersensibilizare*.

Neutropeniile prin hipersensibilizare sunt mai rare și sunt datorate fenitoiniei, fenobarbitalului și metabolitelor acestora sau unor medicamente care acționează tip haptenă (aminopirină, penicilină, D-penicilamină, săruri de aur). În primul caz, neutropenia se asociază cu febră, rash cutanat, adenopatii, hepatită, nefrită, pneumonie, anemie aplastică. Tipul haptenă se caracterizează prin neutropenie cu debut brusc, la 7-14 zile după prima expunere la medicament sau imediat după reluarea administrării. Poate fi însoțit de febră, frison, prostrație.

Aspectul măduvei osoase în neutropeniile medicamentoase este variabil (hipo- sau hiperplazie, precursorii mieloidi putând fi scăzuți, normali sau crescuți). Durata neutropeniilor medicamentoase este, de asemenea, variabilă, în reacțiile acute de hipersensibilizare de câteva zile, în cele prin mecanism imunoalergic de 6-8 zile, iar în cele idiosincrazice de luni sau ani.

Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentelor incriminate și terapia infecțiilor. Corticoidii au o eficiență variabilă.

Anomalii cantitative ale eozinofilelor

Principalele cauze de eozinopenie și eozinofilie sunt prezentate în tabelul 13.XXVIII.

Anomalii cantitative ale bazofilelor

Creșterea numărului bazofilelor circulante (**bazofilia**) poate fi întâlnită în situațiile patologice sintetizate în tabelul 13.XXIX.

Anomalii cantitative ale limfocitelor

Creșterea numărului limfocitelor în sângele periferic (**limfocitoza**) este prezentată în tabelul 13.XXX.

TABELUL 13.XXVIII

CAUZE DE EOZINOFILIE ȘI EOZINOPENIE LA COPIL

Cauze de eozinofilie

- Infestații parazitare (parazoze cu ciclu tisular: ascaridioză, larva migrans visceralis, trichineloză)
- Reacții alergice
- Boli dermatologice (dermatită atopică)
- Afecțiuni gastrointestinale
- Boală Hodgkin
- Imunodeficiențe
- Convalescența infecțiilor virale
- Malignități (leucemie cu eozinofilie)

Cauze de eozinopenie

- Stresul acut (eliberarea crescută de adrenalină și/sau glucocorticoizi)
- Stările acute inflamatorii

TABELUL 13.XXIX

CAUZE DE BAZOFILIE LA COPIL

- Leucemia mieloidă cronică
- Colita ulceroasă
- Artritele juvenile
- Deficitul de fier
- Uremia
- Postradioterapie

TABELUL 13.XXX

CAUZE DE LIMFOCITOZĂ ȘI LIMFOPENIE LA COPIL

Limfocitoză absolută

Boli infecțioase (limfocitoză acută infecțioasă, tusea convulsivă, mononucleoza infecțioasă)

Limfocitoză moderată, relativă

- Bolile eruptive ale copilăriei și alte infecții virale
- Bruceloza
- Febră tifoidă, paratifoidă

Alte cauze de limfocitoză

- Infecțiile cronice
- Reacțiile alergice/medicamentoase
- Tireotxicoza
- Boala Addison
- Leucemiile acute limfoblastice

Limfopenie

- Sindromul Di George
- Agamaglobulinemia X-linkată cu limfopenie (tipul „elvetian”)
- SCID
- Infecția HIV/boala SIDA

Limfopenia relativă este frecvent întâlnită în infecțiile bacteriene, în timp ce **limfopenia absolută** (< 500/μl) se întâlnește în unele sindroame de imunodeficiență congenitală (sindromul Di George, agamaglobulinemia congenitală cu limfopenie, SCID)

și în infecția HIV (vezi capitolul 12, „Sistemul imunitar și sindroame imunodeficientă”).

Anomalii cantitative ale monocitelor

Principalele cauze de monocitoză sunt prezentate în tabelul 13.XXXI.

TABELUL 13.XXXI

CAUZE DE MONOCITOZĂ LA COPIL

- Tuberculoza
- Micozele sistemice
- Endocardita bacteriană
- Bolile inflamatorii intestinale cronice
- Infestațiile cu protozoare
- Neutropeniile izolate (monocitoză relativă)

ANOMALII MORFOLOGICE LEUCOCITARE EREDITARE

Hipersegmentarea ereditară a neutrofilelor. În mod normal, 90% din neutrofile au un nucleu cu 2-4 segmente, 5% sunt nesegmentate și sub 5% din neutrofilele circulante au un nucleu cu 5 și mai multe segmente. În infecții și inflamații acute, se observă o deviere la stânga (predominanța nesegmentatelor) a formulei, în timp ce hipersegmentarea nucleului neutrofilelor (devierea la dreapta) este notată în anemiile megaloblastice.

Hipersegmentarea ereditară a neutrofilelor se transmite autozomal dominant și nu se asociază cu alte manifestări.

Hipersegmentarea ereditară a neutrofilelor (anomalie Pelger-Huet). Se transmite autozomal dominant și este în general neasociată cu alte anomalii congenitale sau cu afectarea funcției leucocitelor; la examenul sângelui periferic se constată un procentaj crescut de nesegmentate.

Neutrofilele gigante. Neutrofilele din sângele periferic au volumul de 2 ori mai mare decât normalul și demonstrează – în general – și hipersegmentarea nucleului (6-10 lobi nucleari). Trăsătura se transmite autozomal dominant și nu se însoțește de anomalii funcționale ale neutrofilelor.

Anomalii ale granulelor leucocitare. Se întâlnesc deficite ale granulelor specifice (a se vedea mai jos), granulații mai pronunțate sau mai proeminente colorate etc.

• **Anomalia May-Hegglin**, transmisă autozomal dominant constă în modificarea morfologică a neutrofilelor (cele mai multe conținând incluzii citoplasmice proeminente, de culoare albastră, neregulate, sub forma incluziilor Döhle și constând în precipitate de ARNm) și modificări de formă a trombocitelor (plachete gigante, bizare). Efectul funcțional este nesemnificativ, purtătorii anomaliei fiind asimptomatici.

ANOMALII CALITATIVE ALE LEUCOCITELOR

Deficitul de adeziune al leucocitelor (DAL)

Este o afecțiune foarte rară, ereditară, cu transmitere autozomal recesivă¹.

Etiopatogenie. Boala se datorează expresiei deficitare a 3 glicoproteine heterodimerice (α , β) specifice leucocitelor:

- **MAC-1** (MO-1, CD11a), care este un receptor fiziologic important al complementului (CR3). Leagă fracțiunea C3bi a complementului activat de granulocite și monocite. Un alt situs al MAC-1 este responsabil de aderența leucocitelor de suprafețe și promovează, de asemenea, motilitatea, chemotaxisul și fagocitoza bacteriilor opsonizate de către complement;

- **LFA-1** (CD11b), localizat pe toate subclasele de limfocite, având ca ligand molecula de adeziune **ILAM-1** și promovând activitatea limfocitelor T citotoxice și alte interacțiuni interlimfocitare;

- **p150,95** (CD11c), prezentă pe celulele fagocitare și pe limfocitele T citotoxice și pe limfocitele mari granulare (NK), semnificația sa fiziologică fiind încă neclară.

Aceste glicoproteine au în comun subunitatea β (CD18, 95 kd); ele se disting prin subunitățile α , diferite între ele ca structură de aminoacizi și conferind moleculei proprietăți fizico-chimice și distribuție celulară diferite.

Gena pentru sinteza lanțului β este situată în porțiunea distală a brațului lung al cromozomului 21 (21, q22-3). Defectul său afectează subunitatea comună β , conducând la o procesare posttranslațională anormală a moleculelor din care face parte.

¹ Purtătorii asimptomatici și părinții bolnavilor au niveluri de aproximativ 50% din cele normale pentru subunitatea β .

Manifestările bolii sunt datorate absenței sau expresiei diminuate a receptorilor glicoproteici de adeziune de pe suprafața leucocitelor, determinând și un deficit de migrare al acestora spre situsurile extravasculare. *Testul ferestrei cutanate Rebuck* demonstrează, in vitro, capacitatea diminuată de deplasare a granulocitelor și monocitelor, corectată de transfuziile de leucocite normale. Celulele fagocitare nu aderă la straturile unicelulare de celule endoteliale sau de suprafețele de sticlă sau de plastic, iar stimulii chemotactici nu promovează creșterea atașării de suprafețe. Microbii și alte antigene particulare opsonizate nu sunt fagocitate normal. Leucocitele deficitare sunt însă capabile de a declanșa un răspuns oxidativ normal, care promovează eliberarea constituenților granulelor leucocitare și killing-ul microbial, sub acțiunea mediatorilor care șuntează sau nu necesită MO-1 sau CR3.

Au fost observate și o varietate de anomalii ale limfocitelor, dependente de expresia deficitară a LFA-1 (deficite ale funcției limfocitelor T citotoxice, deficite ale funcției limfocitelor NK, deficite ale citotoxicității mediate de anticorpi – ADCC). Nivelul total al imunoglobulinelor serice este normal, dar răspunsul față de antigenele proteice (exemplu, antigenele virusurilor gripale) este afectat, în timp ce răspunsul la antigenele polizaharidice este normal.

Manifestări clinice. Sunt variabile ca intensitate. Primele semne sunt prezente în perioada neonatală: separarea tardivă și infecții ale cordonului ombilical. Întârzierea vindecării plăgilor este o altă manifestare caracteristică. Infecțiile cutanate și subcutanate apar precoce, sub forma unor abcese mici (sub 1 cm), indolore, cu evoluție necrotică sau spre celulită. Abcesele perirectale sunt, de asemenea, frecvente.

Caracteristice sunt și leziunile extremităților: ulcerații largi sau arii gangrenoase buloase (în diametru de 1 până la 10 cm), necesitând debridare chirurgicală și grefe de piele. Puncțiile, traumatismele superficiale ale pielii precipită celulita și formarea de abcese și ulcerări.

Se notează gingivită cronică, parodontită debutând în adolescență și conducând la pierdere progresivă a dentiției definitive. Alte infecții descrise în această boală sunt bronhopneumoniile recurente și meningita aseptică.

Infecțiile sistemice pot constitui complicații ale abceselor perirectale sau ale altor infecții necrotice

cu localizare bucală, faringiană sau la nivelul tractului gastrointestinal.

Evoluția se face spre deces la peste 75% din bolnavi înainte de vârsta de 2 ani în formele severe. În formele mai puțin severe, peste 50% din bolnavi supraviețuiesc până în decada a 2-a a 3-a de viață, având ca manifestări infecții recurente (otită, esofagită, sinuzită, necroze localizate ale țesuturilor moi).

Examen paraclinic și de laborator. *Examenul sângelui periferic* demonstrează hiperleucocitoză cu neutrofilie persistentă (15 000-160 000/ μ l, 50-90% fiind polimorfonucleare neutrofile) și o anemie ușoară/moderată de tip inflamator cronic.

Biopsia de piele evidențiază necroza cutanată și sărăcia – caracteristică! – a infiltratului inflamator.

Prin *tehnica ferestrei cutanate*, cum s-a menționat deja, se demonstrează deficitul de migrare al leucocitelor.

Teste specializate obiectivează o largă gamă de anomalii ale neutrofilelor (deficit chemotactic, adhezivitate scăzută la monostratul de celule endoteliale, agregare anormală, deficit de fagocitare al particulelor opsonizate cu C). De asemenea, există anomalii ale răspunsurilor citotoxice ale limfocitelor și un deficit de sinteză al anticorpilor față de antigenele proteice.

Studiul în flow-citometrie al leucocitelor, utilizând anticorpi monoclonali (pentru antigenele MO-1, MAC-1, LFA-1) demonstrează absența sau reducerea legării anticorpilor monoclonali cuplați cu fluoresceină.

Culturile de la nivelul focarelor de infecție evidențiază ca agenți patogeni: cocci grampozitivi (*Staph. aureus*), germenii gramnegativi (*E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp.) și fungi (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*).

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se face pe baza datelor clinice și paraclinice descrise anterior.

Diagnosticul diferențial impune discriminarea de defectele imunității umorale (agammaglobulinemii, hipogammaglobulinemii, disgammaglobulinemii), de alte defecte ale macrofagelor (boala granulomatoasă cronică, deficitele granulelor neutrofile, sindromul Job), de reacțiile leucemoide, ca și de sindroamele mieloproliferative cronice.

Tratament. Infecțiile trebuie tratate prin antibioticoterapie agresivă (răspunsul terapeutic este mult mai lent) și tratament chirurgical adecvat (debridare,

drenaj). Importante sunt și măsurile de igienă și profilaxie, vizând cavitatea bucală, pielea și zona perianală în special.

Transplantul de măduvă osoasă este indicat în formele severe, cât mai precoce, la bolnavul fără o infecție evolutivă și în stare de nutriție cât mai bună; de notat că există o acceptare bună a gre-felor, chiar parțial compatibilă!

Diagnosticul prenatal este posibil prin tehnici moleculare pe probe de sânge fetal de la vârsta de 20 săptămâni; de asemenea este posibil *diagnosticul stării de purtător*, ceea ce permite *sfatul genetic*.

Anomaliile motilității și ale funcției chemotactice a leucocitelor

Condițiile pentru o funcție chemotactică normală sunt: generarea normală a factorilor chemotactici și stabilirea unui gradient; expresia de către leucocite a receptorilor pentru diverși factori chemotactici și a mecanismelor de discernere a gradientilor chemotactici; mecanismele normale pentru motilitatea leucocitelor.

Manifestările deficitelor chemotactice ale leucocitelor sunt:

- afectarea tipică (sub forma infecțiilor piogenice recurente) a pielii, gingiilor, mucoaselor și limfoganglionilor regionali; deși leucocitele demonstrează o motilitate scăzută în camerele de chemotactism, ele se acumulează în cantități suficiente la nivelul situsurilor de inflamație pentru a produce puroi;
- infecții respiratorii frecvente; septicemiile sunt însă neobișnuite.

Agente etiologice cei mai frecvenți sunt: cocci grampozitivi (și în special *Staph. aureus*), germenii gramnegativi și fungii.

Infecțiile trebuie tratate prompt, energetic și cu agenți antiinfecțioși cei mai adecvați.

Tabelul 13.XXXII prezintă cauzele anomaliilor funcțiilor chemotactice ale leucocitelor.

Defecte de ingestie (de fagocitoză) ale leucocitelor

Sunt întâlnite în anomaliile de aderență ale leucocitelor și în *sindromul de disfuncție al actinei leucocitare*. Acesta din urmă se manifestă începând de la vârsta de nou-născut-sugar mic prin infecții pio-

TABELUL 13.XXXII

ANOMALIILE FUNCȚIEI CHEMOTACTICE A LEUCOCITELOR

- I. Deficitul de generare al factorilor chemotactici
 - Deficitul familial de C1r, C2, C4 (calea clasică de activare a complementului)
 - Deficitul familial de C3, C5, properdină (calea alternativă de activare a complementului)
 - Deficitul câștigat de C3 (LES, anemii hemolitice cronice, glomerulonefrită)
- II. Producerea crescută de inactivatori ai chemotactismului
 - Sarcoidoza
 - Lepre
 - Ciroza hepatică
 - Boala Hodgkin
 - Alte malignități
- III. Inhibitorii cu acțiune directă asupra neutrofililor
 - Bolile de complexe imune
 - Generarea C5a în plasmă (septicemie, hemodializă, șoc termic)
 - Medicamente (corticoizi, tetraciline, amfotericină B, globulină antitumorală)
 - Sindromul Wiskott-Aldrich
 - Periodontita juvenilă
 - Sindromul hiper-IgE (sindromul Job)
- IV. Defectele intrinseci ale neutrofilului
 - Neutrofilul nou-născutului
 - Defectele de adeziune ale neutrofilului
 - Disfuncția actinei leucocitare
 - Deficitul granulelor specifice
 - Sindromul Chédiak-Higashi
 - Defectele de asamblare a microtubulilor
 - Sindromul Shwachman
 - Hipofosfatemia
 - Glicogenoza 1b
 - Sindromul Kartagener
 - Anomaliile cromozomului 7
 - Deficitul de zinc (acrodermatita enteropatică)

gene recurente cu localizare cutaneomucoasă; sunt afectați și limfoganglionii regionali. La testele specifice de laborator, neutrofilele acestor bolnavi demonstrează defecte ale chemotactismului și un deficit al fagocitozei, datorate asamblării defectuoase a actinei leucocitare. Infecțiile trebuie tratate prompt și adecvat.

Anomaliile degranulării leucocitare

După cum s-a arătat anterior, neutrofilele conțin 2 seturi de granule: granulele azurofile (peroxidazopozitive) și granulele specifice (peroxidazo-negative). Ele se formează în cursul maturării în măduva osoasă a celulelor mieloide (granulele azurofile în

cursul diferențierii mieloblastice și promielocitare, iar cele specifice în stadiile de proliferare mielocitară și în cursul maturării metamielocitelor la nesegmentate). Conținutul acestor granule este important pentru funcțiile specifice ale neutrofilului (receptori, enzime, produși bactericizi); activarea leucocitelor este urmată de degranularea acestora și eliberarea conținutului.

Deficitul de mieloperoxidază

Date de biologie moleculară. Deficitul activității mieloperoxidaze a leucocitelor se datorează prezenței unei peroxidaze disfuncționale în granulele azurofile ale neutrofilelor și monocitelor. Gena responsabilă este prezentă pe cromozomul 17 (17q22-23). Baza moleculară a defectului o constituie o anomalie pretranslațională, evidențiindu-se niveluri scăzute de ARNm specific, fără alterații grosiere ale genelor.

Mieloperoxidaza (MPO) este esențială pentru clorinarea și iodarea microbilor ingerați de fagocit și – deci – pentru killing-ul intracelular al acestora. În ciuda deficitului activității MPO, persoanele afectate sunt, în general, asimptomatice. În testele de laborator, activitatea bactericidă este compromisă parțial, în fazele precoce ale killing-ului, dar după o perioadă de câteva ore se realizează o omorâre intracelulară eficientă a germenilor fagocitați, probabil prin mecanisme alternative neoxidative.

Clinică. Așa cum s-a menționat, deficitul MPO este asimptomatic. Când se adaugă și alte situații patologice care compromit apărarea antiinfecțioasă (de exemplu, diabetul zaharat) se pot produce infecții severe cu *Candida albicans*.

Defectul granulelor specifice

Baza moleculară a defectului: anomalia constă într-un deficit de formare a granulelor specifice în precursorii mieloizi; baza moleculară este însă necunoscută. Se realizează un deficit al factorilor bactericizi și al fosfatazei alcaline leucocitare.

Tablou clinic: este o afecțiune familială, foarte rară, cu mod de transmisie probabil autozomal recesiv. Se manifestă prin infecții recurente, afectând pielea (ulcere cutanate mari, indolore, abcese)

și tractul respirator (bronhopneumonii repetate, formarea de abcese pulmonare). De asemenea, se notează limfadenite, otite, mastoidită. Debutul infecțiilor este obișnuit, în primul an de viață. Agenții etiologici cel mai frecvent izolați sunt: *Staph. aureus* (predominant), o varietate de germeni gramnegativi și *Candida albicans*.

Tratamentul prompt și adecvat al acestor infecții este esențial; bolnavii pot atinge vârsta de adult tânăr.

Sindromul Chédiak-Higashi

Baza moleculară a defectului. În această boală, neutrofilele, monocitele și limfocitele din sângele periferic conțin granule gigante, formate prin fuzionarea granulelor citoplasmice la nivelul precursorilor din măduva osoasă. Se notează o fuzionare anormală a granulelor citoplasmice și în melanocitele cutanate, în celulele foliculului pilos, în celulele retinei, în macrofagele și fibroblaștii viscerali, ca și în celulele Schwann din SNC; este vorba deci de o afecțiune celulară generalizată, fiind interesate toate celulele purtătoare de granule citoplasmice. Ipotetic, fluiditatea anormală a membranelor celulare duce la fuziunea necontrolată a granulelor citoplasmice.

Neutrofilele de la bolnavii cu sindrom Chédiak-Higashi se caracterizează prin absența catepsinei G și a elastazei; defensinele sunt normale. Se evidențiază deficite funcționale ale celulelor fagocitare: anomalii ale motilității, eliberare deficitară a enzimelor lizozomale în fagolizozom ș.a. La nivelul plachetelor, concentrația serotoninei este scăzută. Albinismul parțial, fotofobia și colorația specifică, argintie a părului acestor bolnavi sunt datorate dispersiei anormale a melanozomilor în melanocitele de la nivelul pielii, în fibroblaști, în celulele de la rădăcina foliculului pilos, ca și în celulele retinei.

Tablou clinic. Este o boală ereditară, cu transmitere autozomal recesivă. Debutul simptomelor se produce precoce în copilărie. Primele manifestări sunt reprezentate de fotofobia extremă, însoțită de nistagmus rotator, albinismul parțial, colorația argintie a părului în lumină puternică și gingivitele recurente însoțite de periodontită. Se notează în evoluție infecții recurente – cutanate, mucoase și ale tractului respirator, produse de o varietate de microbi

grampozitivi și negativi (cel mai frecvent de Staph. aureus și streptococii β -hemolitici).

Timpul de sângerare este prelungit, deși numărul trombocitelor în sângele periferic este normal (se evidențiază un deficit de agregare plachetară, datorat pool-ului de stocaj de ADP și de serotonină scăzut la nivelul granulelor plachetare).

Dacă bolnavul supraviețuiește până la vârsta adultă, se dezvoltă și deficite neurologice, senzoriale și motorii (ataxie, deficit motor, neuropatie senzitivă – afectând nervii periferici, și senzorială – prin afectarea nervilor cranieni, anomalii EEG difuze și convulsii).

Decesul se produce, obișnuit, în faza accelerată a bolii, înregistrată la aproximativ 85% din bolnavi. În cursul acestor faze, virusul Epstein-Barr și probabil și alte virusuri limfotrope conduc la un tablou lymphoma-like cu febră, adenopatii generalizate, hepatosplenomegalie, pancitopenie și prostrăție. Septicemiile sunt complicații frecvente și fatale în acest stadiu al bolii.

Manifestări paraclinice în anomaliile granulelor leucocitare. La examenul sângelui periferic,

în deficitul granulelor specifice, neutrofilele circulante au nucleu bilobați în peste 80% și se notează scăderea granulațiilor citoplasmice. În sindromul Chédiak-Higashi, granulocitele și monocitele conțin granule mai mari, dar mai puțin simetrice decât granulațiile toxice sau corpii Döhle; de asemenea, este prezentă o neutropenie moderată datorată distrugerii intramedulare crescute a neutrofilelor.

Imunohistochemic, în deficitul granulelor specifice, FAL (fosfataza alcalină leucocitară) este absentă, ca și lactoferina, în timp ce activitatea MPO este normală. În deficitul de mieloperoxidază, activitatea MPO este absentă, dar FAL este normală.

Funcția chemotactică este afectată în deficitul granulelor specifice, în asocieră cu supraglarea receptorilor pentru unii chemoatractanți ca f-met-leu-ph și C3bi; în sindromul Chédiak-Higashi se notează o reducere marcată a expresiei receptorului pentru C3bi, asociată cu un deficit al funcției chemotactice.

Funcția fagocitară este, în general, normală în anomaliile degranulării leucocitare.

TABELUL 13.XXXIII

DATELE CLINICE ȘI ANOMALIILE DE LABORATOR ÎN DEFECTELE EREDITARE ALE FAGOCITELOR

Defectul ereditar	Tipul infecțiilor realizate	Nr. leucocite / μ l	Funcția chemotactică	Generarea O_2	Killing-ul bacteriilor
Agranulocitoza	Localizare îndeosebi cutaneo-mucoasă Ulcere necrotice, fără puroi Ulceratii ale mucoasei bucale și gingivită severă	< 1 000/ μ l	Normală	Normală	Normal
Defectul de adeziune al leucocitelor	Idem	50 000-100 000/ μ l 60-90% neutrofile	Scăzută	Scăzută pentru particulele opsonizate cu C3, normală pentru antigenele solubile	Normal
Deficitul granulelor leucocitare Deficitul MPO	Absente, sau infecții fungice ușoare	2 000-15 000 50-70% neutrofile	Normală	Crescută	Ușor scăzut
Deficitul granulelor specifice	Infecții cutanate și pulmonare		Scăzută	Normală / Crescută	Scăzut
Sindromul Chédiak-Higashi	Infecții ale pielii și mucoaselor		Scăzută	Crescută	Moderat scăzut
Boala granulomatoasă cronică (și deficitul sever de G6PD leucocitară – rar)	Pustule, abcese ale părților moi, adenite supurate recidivante, abcese viscerale profunde, osteomielită	10 000-20 000 60-80% neutrofile	Normală	Scăzută	Scăzut
Sindromul Job (Hiper-IgE)	Infecții sinopulmonare. Abcese reci ale pielii și țesutului subcutanat. Eczemă	20-30% eozinofile	Scăzută (uneori)	Normală	Normal

Killing-ul intracelular al germenilor este afectat în toate cele 3 anomalii ale degranulării leucocitare:

- în deficitul MPO, se observă un deficit minor față de *Staph. aureus* și mai accentuat pentru *Candida albicans*;

- în deficitul granulelor specifice, absența citocromului b situat în granulele specifice conduce la defectul eliberării superoxidului O_2^- și - împreună cu absența defensinelor și lactoferinei - stă la baza anomaliilor killing-ului intracelular al germenilor;

- în sindromul Chédiak-Higashi, omorârea intracelulară a germenilor este afectată datorită fuziunii întârziate a granulelor anormale cu fagozomii.

Limfocitele din sindromul Chédiak-Higashi conțin, de asemenea, granule gigante și funcționează deficitar în testele pentru ADCC și NK¹.

Tabelul 13.XXXIII sintetizează principalele date clinice și anomaliile de laborator în defectele ereditare ale fagocitelor.

Tratament. Bolnavii cu deficit de MPO nu necesită, obișnuit, măsuri terapeutice deosebite.

În cazurile de deficit al granulelor specifice, tratamentul adecvat al infecțiilor bacteriene (antibiotice i.v., debridarea și drenajul chirurgical) este suficient.

În faza stabilă a sindromului Chédiak-Higashi, îngrijirea adecvată a infecțiilor este eficientă. Administrarea de vitamină C ameliorează starea clinică și funcția fagocitară la unii bolnavi. Antibioticoprofilaxia nu s-a dovedit eficace.

În faza accelerată a sindromului Chédiak-Higashi s-au propus o serie de terapii, cu eficiență redusă în general: chimioterapie citotoxică (prednison, vincristină, ciclofosamidă) sau combinația aciclovir 500 mg/m² în 3 administrări zilnice și prednison 2 mg/kg/zi (se obține o ameliorare temporară a febrei, pancitopeniei și coagulopatiei). În unele cazuri, s-a practicat cu succes transplantul de măduvă osoasă, precoce în cursul bolii, de la un donator familial histocompatibil.

Sfatul genetic și diagnosticul prenatal sunt posibile prin examenul granulelor din neutrofile în probele de sânge fetal.

Deficite câștigate ale granulelor neutrofilelor

Sunt prezentate în tabelul 13.XXXIV.

DEFICITELE CÂȘTIGATE ALE GRANULAȚIILOR LEUCOCITARE

- Sindroamele mielodisplazice
- Leucemiile acute mieloide¹
- Faza blastică a leucemiei granulocitare cronice de tip adult²

¹ Mieloperoxidaza și lactoferina, componenți ai granulelor azurofile și - respectiv - specifice sunt diminuate la unii bolnavi cu LAM, sindroame mielodisplazice, ca și în neutrofilele nou-născutului.

² FAL este absentă, ca și la bolnavii cu deficit al granulelor specifice ale neutrofilului.

Anomaliile activității microbicide oxidative

Bola granulomatoasă cronică (BGC)

Etiopatogenie. Activarea respiratorie (respiratory burst), care urmează la câteva secunde după activarea fagocitelor are un rol crucial în killing-ul eficient al microbilor secretori de catalază. *NADPH oxidaza*, care catalizează activarea respiratorie, este găsită exclusiv în fagocite; ea este activată de o varietate de stimuli particulați (microbi opsonizați) și solubili (peptide chemotactice). Acești stimuli excită un sistem de transport transmembranar al electronilor, în care *NADPH* - situat pe fața citoplasmică a membranei - reduce oxigenul într-o serie de reacții implicând FAD (flavin-adenin dinucleotidul), unui cofactori solubili și *citocromul b* asociat membranelor. Oxigenul este redus la anion superoxid, care este rapid translat la H_2O_2 și OH^- . Se crede că ultimii 2 compuși sunt agenți principali prin care se produce killing-ul microbial.

Componentele sistemului *NADPH oxidazei* fagocitare sunt (fig. 13.10):

- componenta de membrană - o hemoproteină heterodimer (o subunitate α de 22 kd și o subunitate β de 91 kd);

- cel puțin 2 componente proteice citosolice (de 47 kd și 67 kd) care sunt necesare pentru a atinge activitatea oxidazică normală.

Formele X-linkate și autozomal dominante ale BGC sunt asociate cu absența componentelor proteice citosolice sau a subunităților componente de membrană (tabelul 13.XXXV).

Gena CGD¹ este localizată pe cromozomul X, proximal de gena distrofiei musculare și distal de

¹ CGD - chronic granulomatous disease.

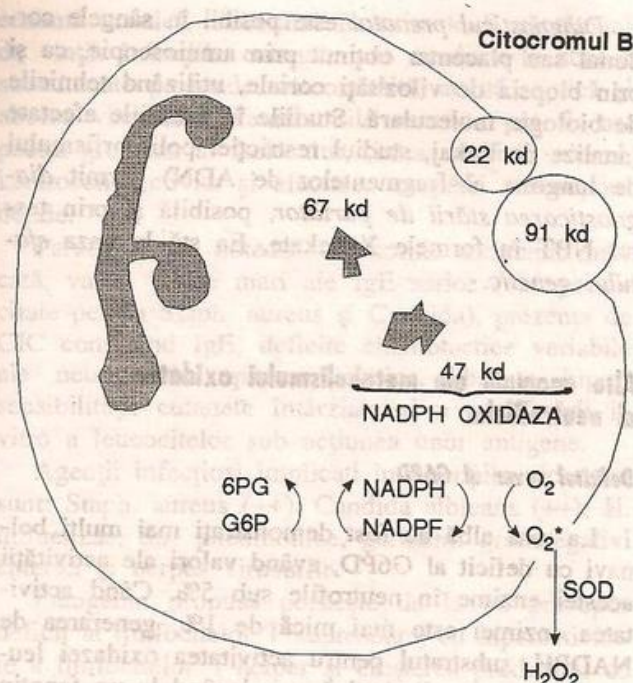


Fig. 13.10 – Metabolismul oxidativ leucocitar (după R. Baehner). Complexul NADPH oxidazei din neutrofilele umane este constituit din 2 subunități de membrană ale citocromului b (α de 22 kd și β de 91 kd) și 2 cofactori citosolici (67 kd și 47 kd) necesari pentru activarea respiratorie. NADPH servește ca substrat pentru reducerea oxigenului la anion superoxid (O_2^-) care – la rândul său – este rapid dismutat, fie spontan, fie sub acțiunea enzimei superoxid dismutaza (SOD) în apă oxigenată (H_2O_2). Producerea de superoxid este testată prin reducerea nitro-blue-tetrazolium (NBT). NADPH este generat de glucoză 6-fosfat prin șunt hexozomonofosfat, sub acțiunea enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD). 6PG = 6-fosfoglicerat.

TABELUL 13.XXXV

CLASIFICAREA BOLII GRANULOMATOASE CRONICE PE BAZA DEFECTULUI MOLECULAR

Modul de transmitere ereditară	Frecvență relativă (%)	Citocromul b	Defectul molecular
X-linkată	50-55	Absent	Afectarea expresiei subunității 91 kd a citocromului b
	5	Prezent	Funcția citocromului b este deficitară
Autosomal-recesivă	30-35	Prezent	Factorul citosolic 47 kd absent
	5	Prezent	Factorul citosolic 67 kd absent
	5	Absent	Este afectată expresia subunității 22 kd a citocromului b

gena OCT, la nivelul benzii Xp2i. Proteina codată de această genă este sinonimă cu subunitatea 91 kd a complexului citocrom b. Un pool de citocrom b (~ 80-90%) se găsește în granulele specifice ale neutrofilelor și este translocat la nivelul membranei în cursul activării acestor celule.

Anatomie patologică. În această boală, este caracteristică prezența unor granuloame conținând fagocite, celule gigante și ocazional celule de teazaurizare (histiocyte) încărcate cu lipide. Sunt afectate (prin prezența abceselor și granuloamelor) plămânul, pielea, limfoganglionii, ficatul, splina și oasele. Defectul fundamental al bolii – deficitul de activare a NADPH oxidazei fagocitare – conduce probabil la reacții inflamatorii tisulare persistente, datorită înșămânțării acestora cu microbi viabili.

Tablou clinic. Cei mai mulți bolnavi dezvoltă infecții recurente/cronice piogenice în primii 2 ani de viață; formele mai ușoare pot debuta abia în adolescență sau la vârsta de adult tânăr.

Adenitele recurente sunt prezente în aproape toate cazurile, cu localizare în special cervicală, necesitând incizie și drenaj.

Hepatomegalia și/sau splenomegalia apar mai tardiv, semnificând prezența abceselor și/sau formarea de granuloame.

Pneumoniile recurente cu germeni oportuniști (*Serratia marcescens*) sunt, de asemenea, frecvente.

Se notează și furunculoză recurentă, abcese subcutanate, dermatită eczematiformă și impetigo periorificial.

Formarea de granuloame inflamatorii poate conduce la obstrucția esofagului, a pilorului sau la obstrucția uretrală.

Diareea cronică este expresia colitei granulomatoase.

Abcesele perianale și fistulele anale sunt, de asemenea, frecvente.

Caracteristică este și osteomielita polipocică sau afectând oasele mici ale mâinii și piciorului.

Infecțiile mucoaselor sunt și ele frecvente (conjunctivită, rinită, sinuzită, stomatită).

Tablou paraclinic. Neutrofilele circulante au funcție chemotactică, funcție fagocitară și degranulare normală, dar nu generează anioni superoxid și nu realizează killing-ul intracelular al germenilor secretori de catalază (aspect caracteristic demonstrat la testele de bactericidie in vitro). Agenții infecțioși, izolați la bolnavii cu BGC sunt microbi sau miceli producători de catalază, care se pot multiplica intra-

celular – unde sunt protejați de cele mai multe antibiotice – și sunt transportați de neutrofile la distanță, determinând un focar de infecții (*Staph. aureus*, *Klebsiella-Aerobacter* spp., *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia marcescens*, *Candida albicans*, *Aspergillus* spp. ș.a.).

Testul NBT¹ constituie o metodă adecvată de screening pentru defectul de producere de anion superoxid în cursul activării neutrofilelor. Testele cantitative de generare a superoxidului în fagocite (metoda de reducere a fericitocromului) sunt cele mai sensibile; testele de chemoluminescență obiectivează, de asemenea, defectul activării respiratorii. Numărul de leucocite este crescut adecvat în cursul infecțiilor; se notează frecvent o anemie de tip inflamator cronic.

VSH este, obișnuit, crescută iar imunoglobulinele serice au valori normale sau crescute.

Explorările imagistice pot fi utile pentru detecția abceselor viscerale și a osteomielitei (radiografii, echografie, scintigrafie), a obstrucției antrale (echografie abdominală, endoscopie digestivă superioară, tranzit baritat) și a afectării granulomatoase a vezicii urinare și uretrei (uretrocistografie).

Tratament. Profilaxia pe termen lung cu TMP/SMX s-a dovedit eficace, crescând durata perioadelor lipsite de infecție. Tratamentul agresiv al infecțiilor acute este, de asemenea, indicat (izolarea agentului infecțios, tratament antiinfecțios adecvat și energetic pe cale intravenoasă, transfuzia de scurtă durată de concentrate leucocitare pentru controlul infecțiilor persistente, în special ale acelor cu germeni gramnegativi). Tratamentul antiinfecțios prelungit, în asociere cu corticoterapia, s-a dovedit eficient în prevenirea și tratamentul obstrucției antrale și al cistitei granulomatoase.

Interferonul γ crește modest (cu 1-10%) generarea de superoxid în leucocite, conducând și la ameliorarea clinică, reducând numărul infecțiilor noi și ameliorând răspunsul în infecțiile rezistente; dozele recomandate sunt de 0,05 mg/m², administrate s.c. de 3 ori pe săptămână.

Transplantul de măduvă osoasă a dovedit doar succes limitat (cu rejet al grefei sau grefare parțială).

¹ La purtătorii formei X-linkate, aproximativ 50% din neutrofile sunt afectate, restul produc normal superoxid. Cele mai multe purtătoare sunt sănătoase și nu dezvoltă infecții recurente. Unele dintre ele au leziuni cutanate lupus-like, cu fotosensibilizare, pleurezie, stomatită. În forma autozomal recesivă ambii părinți sunt purtători sănătoși, iar testul NBT este normal.

Diagnosticul prenatal este posibil în sângele cordonal sau placentar obținut prin amnioscopie, ca și prin biopsia de vilozități coriale, utilizând tehnicile de biologie moleculară. Studiile în familiile afectate (analize de linkaj, studiul restricției polimorfismului de lungime al fragmentelor de ADN) permit diagnosticarea stării de purtător, posibilă și prin testul NBT în formele X-linkate. Ea stă la baza sfatului genetic.

Alte anomalii ale metabolismului oxidativ al neutrofilelor

Deficitul sever al G6PD

La rasa albă au fost demonstrați mai mulți bolnavi cu deficit al G6PD, având valori ale activității acestei enzime în neutrofile sub 5%. Când activitatea enzimei este mai mică de 1%, generarea de NADPH, substratul pentru activitatea oxidazei leucocitare, devine limitativă, conducând la un fenotip similar BGC.

Deficitul glutatonei reductazei

Glutathione reductaza este o enzimă flavinică care catalizează reacția NADPH/GSSG (vezi fig. 13.10). Deficitul acestei enzime produce anemie hemolitică. Deși activarea respiratorie în fagocite este afectată, bolnavii nu prezintă infecții recurente sau cronice.

Deficitul de glutatonei sintetază

Glutathione (GSH) este un antioxidant puternic, prezent în cele mai multe celule, inclusiv în leucocite. Absența glutatonei sintetazei conduce la anemie hemolitică, otite recurente și anomalii ale killing-ului bacterian in vitro. Este un deficit enzimatic foarte rar.

Sindromul hiper-IgE (sindromul Job)

Este un sindrom rar, caracterizat prin niveluri serice foarte mari de IgE, infecții recurente severe cu localizare în special cutanată și pulmonară și

eczemă cronică, debutând în primele 8 săptămâni de viață. Infecțiile cutanate pot conduce la abcese subcutanate profunde, osteomielită, artrită septică și abcese viscerale. Manifestările asociate pot fi: aspectul grosolan al faciesului, rinita alergică, astmul, keratoconjunctivita și afectarea creșterii staturoponderale.

Paraclinic, se notează eozinofilie sanguină marcată, valori foarte mari ale IgE serice (cu specificitate pentru *Staph. aureus* și *Candida*), prezența de CIC conținând IgE, deficite chemotactice variabile ale neutrofilelor și monocitelor, absența hipersensibilității cutanate întârziate și a proliferării in vitro a leucocitelor sub acțiunea unor antigene.

Agenții infecțioși implicați în infecțiile recurente sunt: *Staph. aureus* (++) , *Candida albicans* (++) , *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, germenii gramnegativi enterici și herpes virusurile.

Patogenia propusă pornește de la un presupus deficit al limfocitelor T supresoare, cu hiperactivitate a limfocitelor T-helper și creșterea producției de IgE. Aceasta din urmă este responsabilă de nivelurile excesive serice de IgE neprotectoare față de stafilococ și alte microorganisme, ca și de sinteza inadecvată de anticorpi IgG protectori față de aceiași agenți patogeni. Deficitul chemotactic leucocitar se datorește secreției de substanțe inhibitorii la nivelul mononuclearelor.

Terapia recomandată constă în tratamentul agresiv al infecțiilor (administrarea de imunoglobuline i.v., de antibiotice/antifungice/antivirale i.v., precum și drenajul chirurgical al abceselor).

Disfuncția neutrofilelor la nou-născut

O serie de argumente pledează pentru un deficit funcțional al neutrofilelor la nou-născut:

- incidența crescută a septicemiei și meningitei, cu evoluție nefavorabilă în special în caz de depleție a rezervelor de neutrofile în măduva osoasă și de neutropenie;
- sărăcia neutrofilelor în exsudatul din alveolele nou-născuților decedați de pneumonie;
- apariția frecventă a infecțiilor cutanate cu *Staph. aureus* și *Candida*.

Explorările de laborator au demonstrat modificări ale funcției neutrofilelor la această categorie de vârstă:

- scăderea migrării leucocitelor la testul ferestrei cutanate Rebuck și ca răspuns la stimulii chemotactici;

- afectarea deplasării receptorilor lectinici sau a situsurilor de adeziune pe suprafața membranei neutrofilelor și translocarea defectuoasă a receptorilor C3 din granulele specifice pe suprafața membranei;

- activitatea bactericidă deficitară, deși activarea respiratorie și capacitatea de a genera anion superoxid și H_2O_2 sunt normale; s-a demonstrat însă un conținut diminuat de MPO și al lactoferinei în granulele leucocitare.

Consecințele terapeutice ale acestor disfuncții leucocitare la nou-născut sunt:

- administrarea de concentrate leucocitare în septicemiile neonatale, cu rezultate controversate;

- încercarea de utilizare a factorilor de creștere hematopoietici (GM- și G-CSF). Ei stimulează producerea de neutrofile și monocite la nivelul măduvei osoase, facilitează eliberarea neutrofilelor din măduva osoasă, inițiază expresia receptorilor chemotactici (C3) ai activării respiratorii și stimulează răspunsurile fagocitare.

Bibliografie selectivă

- BAINTON F.F.: Neutrophilic leukocyte granules: from structure to function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993; 336:17.
- BEUTLER E.: G-6-PD deficiency. *Blood* 1994; 84:3613.
- BOREGAARD N., TAUMER H.L.: Subcellular localization of the human neutrophil NADPH oxidase, b-cytochrome and associated flavoprotein. *J. Biol. Chem.* 1984; 259:47.
- BOXER L.A., SMOLEN J.E.: Neutrophil granule constituents and their release in health and disease. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1988; 2:101.
- CRONKITE E.P.: Kinetics of granulopoiesis. *Clin. Hematol.* 1979; 8:351.
- CURNUTTE J.F.: Classification of chronic granulomatous disease. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1988; 20:241.
- CURNUTTE J.F., ORKIN S., DINAMER M.: Genetic disorders of phagocyte function. In G. Satmatoyannopoulos (ed.): *The Molecular Basis of Blood Diseases*, ed. a 2-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1994, p. 493.
- DALE D.C., HAMMOND W.P.: Cyclic neutropenia. A clinical review. *Blood Rev.* 1988; 2:178.
- DINAMER C.M.: The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 889-967.

- DONABEDIAN H., GALLIN J.I.: The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of NIH experience and the literature. *Medicine* 1983; 62:195.
- DOWNEY G.P., FUKUSHIMA T., FIALKOW L.: Signaling mechanisms in human neutrophils. *Curr. Opin. Hematol.* 1995; 2:76.
- DVORAK H.F., DVORAK A.M.: Basophilic leukocytes: structure, function and role in disease. *Clin. Hematol.* 1975; 4:651.
- GALLI S.G.: New concepts about the mast cells. *New Engl. J. Med.* 1993; 328:257.
- GALLIN J., GOLDSTEIN J., SNYDERMAN R. (eds.): *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. Raven Press, New York, 1992.
- JONSON O.G., BUCHANAN G.R.: Chronic neutropenia during childhood. *Am. J. Dis. Child.* 1991; 145:232.
- JULITA M.S.: Leucocyte traffic to sites of inflammation. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 1992; 100:191.
- KOSTMANN K.: Infantile genetic agranulocytosis. A review with presentation of ten cases. *Acta Paediatr. Scand.* 1975; 64:362.
- MURPHY P.M.: The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 1994; 12:593.
- NATHAN C.F.: Secretory products of macrophages. *J. Clin. Invest.* 1987; 79:319.
- ORKIN S.H.: Molecular genetics of chronic granulomatous disease. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7:277.
- PEREZ H.D.: Chemoattractant receptors. *Curr. Opin. Hematol.* 1994; 1:40.
- SHASTRI K.A., LOGUE G.L.: Autoimmune neutropenia. *Blood* 1993; 81:1984.
- SMITH R.M., CURNUTTE J.F.: Molecular basis of chronic granulomatous disease. *Blood* 1993; 81:84.
- VAN FURTH R., RAEBURN J.A.: Characteristics of human mononuclear phagocytes. *Blood* 1979; 54:485.
- WEISS S.J.: Tissue destruction by neutrophils. *New Engl. J. Med.* 1989; 320:365.
- WEISS S.J.: Leukocyte-derived antimicrobial proteins. *Curr. Opin. Hematol.* 1994; 1:78.
- YOUNG C.A., VINCENT P.C.: Drug-induced agranulocytosis. *Clin. Hematol.* 1980; 9:438.
- ZIGMOND S.H.: Cell locomotion and chemotaxis. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1989; 1:82.

C. Diateze hemoragice

HEMOSTAZA FIZIOLOGICĂ

Margit Șerban

Hemostaza normală este rezultatul unui ansamblu de factori ce realizează un complex cibernetic, în care factori numeroși, aflați într-o intercondiționare reciprocă, urmare a activării lor secvențiale,

asigură, pe de o parte, prevenirea și sistarea hemoragiei, pe de altă parte, prevenirea și înlăturarea obstrucțiilor vasculare trombotice, asigurând fluiditatea sângelui.

În prima sa secvență are loc *activarea endotelială* vasculară, ce determină o vasoconstricție cu reducerea consecutivă a fluxului sanguin și o exprimare a structurilor și funcțiilor procoagulante și proagregante ale endoteliului (factorul von Willebrand – fvW, factorul tisular – FT și receptorii pentru factorii IX, VIII, X etc.). În mod concomitent are loc *activarea multifactorială a trombocitelor*, în care semnalul activator inițial îl reprezintă collagenul și factorul activator trombocitar (PAF). Activarea trombocitară constă din inducerea unor modificări de suprafață trombocitară și de metabolism, cu activarea fosfolipazei C și formarea tromboxanului și prostaglandinei PG₂ și activarea adenilat ciclazei cu transformarea ATP-ului în cAMP. Agoniștii trombocitari și cu precădere tromboxanul inițiază, în succesiunea adeziunii, agregarea, determinând concomitent și reacția de release din granulele dense (ADP, serotonină, Ca²⁺) și din granulele α (fvW, fibrinogen, trombospondin), realizând totodată o stimulare a producției lor de novo. Ei acționează în lanț, favorizând procesul de vasoconstricție (serotonină), adeziune (fvW) și agregare trombocitară (ADP și fibrinogen), inițiind în același timp activarea factorilor de coagulare X și II. Se creează astfel condițiile fixării fibrinogenului pe receptorii trombocitari, cu consolidarea secundară ireversibilă a trombului provizoriu plachetar. Trombina, formată în cantitate inițial minimă în atmosfera plasmatică periplachetară, intensifică la rândul ei agregarea și reacția de release. Contrareglarea (cAMP, EDRF – endothelium derived relaxing factor, PGI₂ – prostaciclina) intervine în stoparea procesului promotor și întreținător al activării trombocitare, favorizând reluarea circulației.

Odată cu activarea endotelială și trombocitară se declanșează în condiții de simultaneitate și *procesul de coagulare*: FT formează un complex cu f VII activat, complexul tenazic extrinsec, ce activează la rândul său f X, dar în același timp și f IX, contribuind deci și la formarea tenazei intrinseci. Ținta activatoare a f VIIa este dependentă de cantitatea de FT: în cantitate mare, acțiunea lui este direcționată spre f X, iar în cantitate redusă el se orientează cu precădere asupra f IX. În situații particulare, se inițiază o cale secundară de activare a sis-

temului tenazic intrinsec, al cărui rol în condiții fiziologice este insuficient evaluat, în care se implică: HMWK, kaliceina, f XI, f IX, f VIII și Ca^{2+} . Tenaza, indiferent de proveniența sa, extrinsecă sau intrinsecă, activează f X, care în prezența f V, Ca^{2+} și a fosfolipidului (trombocitar sau tisular) activează f II. Trombina generată „în explozie” determină formarea cheagului de fibrină, garanția funcțională a hemostazei definitive. Mecanismele contrareglatoare (trombomodulină, proteină C, proteină S), ca și anti-trombinele (AT III, heparin cofactor II) veghează asupra limitării procesului coagulant la obiectivul său benefic din punct de vedere funcțional.

Fibrinoliza, etapa distructivă a hemostazei, mediată de plasminogenul activat în plasmină, degradează fibrina, pregătind prin disoluția cheagului de fibrină terenul pentru restabilirea continuității vasculare, a circulației și pentru vindecarea plăgilor. Inhibitorii fibrinolizei supraveghează acest proces, ca el să nu depășească teritoriul limitat al trombilor

de fibrină, antiplasminele intervenind prompt și eficient la orice tendință de extensie sau generalizare a procesului litic.

Dezvoltarea componentelor aparatului hemostatic se inițiază în perioada vieții fetale, desăvârșirea sa atingându-se doar pe parcursul primului an de viață. Sunt dovedite deficitul funcțiilor trombocitare, ca și nivelul sanguin scăzut pentru majoritatea factorilor de coagulare și fibrinoliză, ponderea lor fiind invers proporțională cu vârsta gestațională a nou-născutului și apoi proporțională cu vârsta postnatală (tabelul 13.XXXVI). În ciuda deficitului factorilor individuali, rezultanta funcțională este o hemostază ce se înscrie în condiții normale, la majoritatea nou-născuților și sugarilor, în limite satisfăcătoare. Ea este totuși o hemostază labilă, consecința unui echilibru precar, care în situațiile patologice cele mai diverse (hipoxie, acidoză, infecție, șoc etc.) se decompensează cu ușurință, expunând nou-născutul și sugarul mic la un risc hemoragic sau trombotic particular.

TABELUL 13.XXXVI

VALORI DE REFERINȚĂ PENTRU TESTELE DE COAGULARE LA COPIII SĂNĂTOȘI
NĂSCUȚI LA TERMEN ÎN PRIMELE 6 LUNI DE VIAȚĂ

Test	Ziua 1	Ziua 5	Ziua 30	Ziua 90	Ziua 180	ADULT
Timp de protrombină (s)	13,0 ± 1,43(61)	12,4 ± 1,46(77)	11,8 ± 1,25(67)	11,9 ± 1,15(62)	12,3 ± 0,79(47)	12,4 ± 0,78(29)
TPTA (s)	42,9 ± 5,80(61)	42,6 ± 8,62(76)	40,4 ± 7,42(67)	37,1 ± 6,52(62)	35,5 ± 3,71(47)	33,5 ± 3,44(29)
Timp de trombină (s)	23,5 ± 2,38(58)	23,1 ± 3,07(64)	24,3 ± 2,44(53)	25,1 ± 2,32(52)	25,5 ± 2,86(41)	25,0 ± 2,66(19)
Fibrinogen (g/l)	2,83 ± 0,58(61)	3,12 ± 0,75(77)	2,70 ± 0,54(67)	2,43 ± 0,68(60)	2,51 ± 0,68(47)	2,78 ± 0,61(29)
II (U./ml)	0,48 ± 0,11(61)	0,63 ± 0,15(76)	0,68 ± 0,17(67)	0,75 ± 0,15(62)	0,88 ± 0,14(47)	1,08 ± 0,19(29)
V (U./ml)	0,72 ± 0,18(61)	0,95 ± 0,25(76)	0,98 ± 0,18(67)	0,90 ± 0,21(62)	0,91 ± 0,18(47)	1,06 ± 0,22(29)
VII (U./ml)	0,66 ± 0,19(60)	0,89 ± 0,27(75)	0,90 ± 0,24(67)	0,91 ± 0,26(62)	0,87 ± 0,20(47)	1,05 ± 0,19(29)
VIII (U./ml)	1,00 ± 0,39(60)	0,88 ± 0,33(75)	0,91 ± 0,33(67)	0,79 ± 0,23(62)	0,73 ± 0,18(47)	0,99 ± 0,25(29)
fVW (U./ml)	1,53 ± 0,67(40)	1,40 ± 0,57(43)	1,28 ± 0,59(40)	1,18 ± 0,44(40)	1,07 ± 0,45(46)	0,92 ± 0,33(29)
IX (U./ml)	0,53 ± 0,19(59)	0,53 ± 0,19(75)	0,51 ± 0,15(67)	0,67 ± 0,23(62)	0,86 ± 0,25(47)	1,09 ± 0,27(29)
X (U./ml)	0,40 ± 0,14(60)	0,49 ± 0,15(76)	0,59 ± 0,14(67)	0,71 ± 0,18(62)	0,78 ± 0,20(47)	1,06 ± 0,23(29)
XI (U./ml)	0,38 ± 0,14(60)	0,55 ± 0,16(74)	0,53 ± 0,13(67)	0,69 ± 0,14(62)	0,86 ± 0,24(47)	0,97 ± 0,15(29)
XII (U./ml)	0,53 ± 0,20(60)	0,47 ± 0,18(75)	0,49 ± 0,16(67)	0,67 ± 0,21(62)	0,77 ± 0,19(47)	1,08 ± 0,28(29)
PK (U./ml)	0,37 ± 0,16(45)	0,48 ± 0,14(51)	0,57 ± 0,17(48)	0,73 ± 0,16(46)	0,86 ± 0,15(43)	1,12 ± 0,25(29)
HMWK (U./ml)	0,54 ± 0,24(47)	0,74 ± 0,28(63)	0,77 ± 0,22(50)	0,82 ± 0,32(46)	0,82 ± 0,23(48)	0,92 ± 0,22(29)
XIIIa (U./ml)	0,79 ± 0,26(44)	0,94 ± 0,25(49)	0,93 ± 0,27(44)	1,04 ± 0,34(44)	1,04 ± 0,29(41)	1,05 ± 0,25(29)
XIIIb (U./ml)	0,76 ± 0,23(44)	1,06 ± 0,37(47)	1,11 ± 0,36(45)	1,16 ± 0,34(44)	1,10 ± 0,30(41)	0,97 ± 0,20(29)
Plasminogen (CTA, U./ml)	1,95 ± 0,35(44)	2,17 ± 0,38(60)	1,98 ± 0,36(52)	2,48 ± 0,37(44)	3,01 ± 0,40(47)	3,36 ± 0,44(29)
AT III (U./ml)	0,63 ± 0,125(58)	0,67 ± 0,13(74)	0,78 ± 0,15(66)	0,97 ± 0,12(60)	1,04 ± 0,10(56)	1,05 ± 0,13(28)
α_2 -M (U./ml)	1,39 ± 0,22(54)	1,48 ± 0,25(73)	1,50 ± 0,22(61)	1,76 ± 0,25(55)	1,91 ± 0,21(55)	0,86 ± 0,17(29)
α_2 -AP (U./ml)	0,85 ± 0,15(55)	1,00 ± 0,15(75)	1,00 ± 0,12(62)	1,08 ± 0,16(55)	1,11 ± 0,14(53)	1,02 ± 0,17(29)
C ₁ E-INH (U./ml)	0,72 ± 0,18(59)	0,90 ± 0,15(76)	0,89 ± 0,21(63)	1,15 ± 0,22(55)	1,41 ± 0,26(55)	1,01 ± 0,15(29)
α_1 -AT (U./ml)	0,93 ± 0,22(57)	0,89 ± 0,20(75)	0,62 ± 0,13(61)	0,72 ± 0,15(56)	0,77 ± 0,15(55)	0,93 ± 0,19(29)
HCI (U./ml)	0,43 ± 0,25(56)	0,48 ± 0,24(72)	0,47 ± 0,20(58)	0,72 ± 0,37(58)	1,20 ± 0,35(55)	0,96 ± 0,15(29)
Proteină C (U./ml)	0,35 ± 0,09(41)	0,42 ± 0,11(44)	0,43 ± 0,11(43)	0,54 ± 0,13(44)	0,59 ± 0,11(52)	0,96 ± 0,16(28)
Proteină S (U./ml)	0,36 ± 0,12(40)	0,50 ± 0,14(48)	0,63 ± 0,15(41)	0,86 ± 0,16(46)	0,87 ± 0,16(49)	0,92 ± 0,16(29)

PK – prekalicreina; HMWK – kininogen cu greutate moleculară mare; AT III – anti-trombina III; α_2 -M – α_2 -macroglobulina; α_2 -AP – α_2 -antiplasmina; C₁E-INH – inhibitor de C₁-esterază; α_1 -AT – α_1 -antitripsina; HCI – heparin cofactor II.

HEMOSTAZA PATOLOGICĂ

Complexitatea remarcabilă a aparatului hemostatic, diversitatea mare a factorilor ce-l constituie: activatori și inhibitori, reglatori și contrareglatori, ținând de endoteliul vascular, trombocit sau componentele plasmatice este premisa excepționalei varietăți a patologiei hemostazei sau a repercusiunilor diverselor stări patologice pe derularea hemostazei.

O privire sintetică asupra acestui capitol de patologie justifică distingerea a două mari categorii de îmbolnăviri:

A. trombofilia, urmare a dezechilibrului coagulo-litic în favoarea potențialului coagulant, definită prin tendința la accidente tromboembolice și

B. diateza hemoragică, urmare a deficitului funcțional vasculoplachetocoagulant, definită prin tendința la sângerare patologică.

Trombofilia

Numeroasele studii privind patologia tromboembolică au relevat incidența ei crescută, cu tendința de coborâre pe scara vârstei la copilărie, aducând această patologie în mod justificat și în atenția pediatriului.

Triada Virchow formulată cu peste 100 ani în urmă a rămas și azi valabilă: staza, leziunea endotelială, hipercoagulabilitatea și hipofibrinoliza fiind responsabile de declanșarea acestei patologii.

Au fost identificate un număr important de condiții patologice favorizante pentru trombofilie, un rol decisiv revenind unor tulburări congenitale sau dobândite ale aparatului hemostatic (tabelul 13.XXXVII).

Manifestarea clinică este dominată de tromboembolismul venos periferic ± pulmonar, în aproximativ 50% din cazuri episoadele trombotice fiind declanșate în asociație cu factori de risc circumstanțiali: intervenție chirurgicală, imobilizare, sarcină etc. Trombozele arteriale se asociază formelor severe homozigote de deficit de antitrombină III (AT III). Purpura fulminans, cu necroze ishemocutanate și subcutanate, cu debut precoce, neonatal sau infantil, caracterizează deficitul de PC sau PS. Bolnavii cu trombofilie (tabelul 13.XXXVIII) necesită o monitorizare biologică atentă.

TABELUL 13.XXXVII

FACTORII ETIOLOGICI AI TROMBOFILIEI

Cauze	Patologie hemostatică	Patologie generală
frec- vente/ bine stabilite	- deficit de AT III - deficit de proteină C (PC) ¹ - deficit de proteină S (PS) - rezistență la APC (factorul V, mutantă Leiden) - hiperhomocisteinemie	- șoc și stază circulatorie (insuficiență cardiacă, imobilizare) - deshidratare - sindroame de hipervâscozitate plasmatică (policitemie, sindrom mieloproliferativ) - sindroame cu anticorpi antifosfolipidici sau inhibitori lupici - patologie vasculară (malformativă, vasculite infecțioase, inflamatorii, iatrogene etc.)
cauze rare/ imprecis stabilite	- disfibrinogenemie - hipo-/displasminogenemie - deficit de heparin cofactor II - deficit de glicoproteină bogată în histidină - defect de trombomodulină - exces de α_2 -antiplasmină	- sindrom asfrixic - obezitate (BMI >25 kg/m ²) - sindrom nefrotic - diabet zaharat - patologie malignă - hemoglobinurie paroxistică nocturnă - medicamente (estrogeni, L-asparaginază) - infecții - sindrom Behçet

¹ vezi fig. 13.11.C.

TABELUL 13.XXXVIII

TRĂSĂTURI CLINICE SUGESTIVE PENTRU TROMBOFILIE

- tromboembolism venos (>90% din cazuri)
 - tromboza venoasă profundă a membrilor inferioare
 - embolie pulmonară, tromboflebită superficială, tromboză de venă mezenterică, tromboză de venă cerebrală
- istoric familial pozitiv
- primul accident trombotic la vârsta tânără
- recurență frecventă
- purpură fulminans neonatală

Recunoașterea trombofiliei este condiția indispensabilă pentru prevenția patologiei tromboembolice. Trialurile clinice randomizate au dovedit eficiența profilaxiei primare și a substituției specifice (AT III, PC și PS) în măsură să scadă cu 50% rata trombozelor. Profilaxia secundară devine și ea necesară după un prim eveniment trombotic sau în situațiile de expunere la un risc trombogen suplimentar (tabelul 13.XXXIX).

TABELUL 13.XXXIX

GHID DE PROFILAXIE ȘI TRATAMENT AL
TROMBOZELOR LA PACIENȚII
CU TROMBOFILIE CONGENITALĂ

Indicații	Condiții	Mijloace	Durață	Observații
profilaxie primară	• chirurgie	HN-s.c.	• pre- și post-operator 14 zile	AT III, PC (cancer, ortopedie)
	• sarcină	HN-s.c.	• (trim. I și III)	
	• puerperium	AO HN-s.c. sau AO (INR 2,0-3,0)	• (trim. II)	AT III la naștere
profilaxie secundară	• tromboză	AO (INR 2,0-3,0)	61	
	• tromboză recurentă	AO (INR 2,0-3,0)	toată viața	
tromboză acută		HN-i.v./s.c. (TPTA 1,5-2,5) apoi AO (INR 2,0-3,0)		AT III/PC

HN – heparină sodică; AO – anticoagulate orale; INR – International Normalized Ratio.

Diatezele hemoragice sau sindroamele hemoragice se definesc prin tendința congenitală sau dobândită la hemoragii, spontane sau posttraumatice.

În baza factorului hemostatic prioritar afectat, ele pot fi, din rațiuni didactice, clasificate în:

– diateze hemoragice prin anomalie a peretelui vascular,

– diateze hemoragice prin anomalie trombocitară și

– diateze hemoragice prin anomalie a factorilor de coagulare; primele două grupe sunt reunite și sub termenul de purpura (vasculare și trombocitare), în timp ce grupa a treia este sinonimă cu coagulopatiile.

DIATEZE HEMORAGICE DE CAUZĂ VASCULARĂ

Peretele vascular este o componentă de bază a aparatului hemostatic. Prin structurile sale proprii: endoteliu, strat muscular, elemente perivascularare, în contextul cooperării cu trombocitele și factorii plasmatici ai coagulării și fibrinolizei, el realizează o veritabilă barieră de protecție împotriva extravazărilor sanguine. Barierea aceasta poate fi depășită în condițiile deteriorării structurale sau funcționale a componentelor proprii arhitectonice, dar și ca o consecință

a alterării altor elemente ale aparatului hemostatic, cu precădere a trombocitelor.

În acest capitol vom reține atenția asupra anomaliilor vasculare, congenitale sau dobândite, care, interferând cu hemostaza primară, se exprimă clinic prin manifestare hemoragică, manifestare ce poartă numele generic de purpură. Purpura este semnul clinic deopotrivă al patologiei vasculare, ca și al celei trombocitare. Elementul patognomonic este peteșia (hemoragie punctiformă cu diametru < 3 mm), la care se pot asocia leziuni mai mari, de tipul echimozelor și al hematoamelor. Purpura vasculară este obișnuit una „uscă” cu localizare cutanată, predominant pe membrele inferioare, favorizată de presiunea hidrostatică crescută, în timp ce cea trombocitară este „umedă”, cu frecvență asociere de sângeri interne sau exteriorizate. Provocarea leziunilor peteșiale prin testul garoului sau prin testul sucțiunii este inconstantă și apare adesea doar în unele regiuni anatomice (cu precădere pe membrele inferioare), rămânând un test puțin sensibil.

La fel este și situația testelor ce explorează hemostaza primară, vasculopatiile fiind în mod obișnuit lipsite de anomalii specifice (tabelele 13.XL și 13.XLI).

Etiopatogenia vasculopatiilor potențial responsabile de manifestări hemoragice este foarte heterogenă (tabelul 13.XLII).

TABELUL 13.XL

TABLOUL COMPARATIV AL SIMPTOMATOLOGIEI
ÎN COAGULOPATII ȘI PURPURI

Natura sângerării	Tulburări plachetovasculare	Tulburări de coagulare
istoric familial	obișnuit negativ	adesea pozitiv
debut	precoce	tardiv
mod de declanșare	spontan	provocat
hemoragii din leziuni superficiale	profuze și prelungite	puțin importante
hemoragii din leziuni profunde	declanșare imediată, cedare după tratament local	declanșare întârziată, nu cedează la tratament local
echimoze și hematoame	superficiale și multiple	întinse și profunde, în general izolate
peteșii	foarte frecvente	excepționale
hemoragii articulare	foarte rare	obișnuite în formele grave
manifestările cele mai frecvente	– peteșii și echimoze – epistaxis – hemoragii gastrointestinale	– hemoragii articulare și musculare – hemoragii profunde viscerale – sângerare prelungită după traumatism

TABELUL 13.XLI

CAUZE ȘI CRITERII DE DIFERENȚIERE A PURPURELOR

Parametri	Purpura vasculară	Purpura trombocitară	Purpura prin deficit de factori de coagulare	Altele
cauze	- vasculopatie - vasculită	- trombocitopenie - trombocitopatie - trombocitemie	- boala von Willebrand - hipo/afibrinogenemie	- factitia - idiopatică
tablou clinic	- peteșii izolate și/sau confluenți - elevate din planul tegumentelor - perceptibile subiectiv - caracter „uscat” - sediu cu precădere tegumentar - distribuție pe tegumente predominant pe membrele inferioare - testul garoului inconstant pozitiv	- peteșii echimoze - hematoame - „aspect umed” (hemoragii exteriorizate) - distribuție generalizată - localizare pe tegumente și mucoase - testul garoului pozitiv	- hemoragii frecvent ale mucoaselor - sângerări exteriorizate prelungite - asociere de sângerări profunde (viscerale, articulare)	- ciudate - neîncadrabile în tablourile clinice clasice
tablou biologic	fără deficit biologic hemostatic	- nr. trombocite ↓/N - timp de sângerare ↑ - teste funcționale trombocitare alterate	- timp de sângerare ↑ - adeziune și agregare la ristocetin defectuoase - ± TPTA ↑ - ± factor VIII ↓ - ± fibrinogen ↓	fără alterări hemostatice

TABELUL 13.XLII

CLASIFICAREA CAUZELOR ANOMALIILOR VASCULARE

I. Dezordini congenitale

- malformative:

- telangiectazia hemoragică ereditară, angiomatoza cavernoasă Kasabach-Merritt, angiomatoza retinocerebeloasă von Hippel Lindau, angiomatoza encefalotrigeminală Sturge-Weber, angiomatoza cutaneodigestivă blue-rubber-bleb

- metabolice:

- boala Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elasticum, osteogeneza imperfectă, sindromul Marfan, boala Fabry, deficitul congenital de hidroxilizină

II. Dezordini dobândite

- inflamatorii - vasculite (leucocitoclastice, limfocitare, granulomatoase)

- infecțioase - virusuri (citomegalic, Coxsackie, hepatitic, HIV, parvovirus)

- bacterii (Streptococ β-hemolitic, Stafilococ, Spirocheta, Borrelia, Rickettsia, Mycobacterium), Pseudomonas, Salmonella, Pneumococ

- ciuperci, paraziți
- purpura Schönlein-Henoch

• imune

- colagenoze
- boli intestinale (colită ulceroasă, boala Crohn)
- boli hepatice (hepatită cronică activă, ciroză biliară primară)
- boala Boeck, boala Bechçet, astmul bronșic

• paraneoplazice

- sindroame mieloproliferative, tumori solide (adenocarcinom, carcinom bronșic), limfoame maligne, mixom atrial

• induse medicamentos

- medicamente cu grupare SH, (captopril, furosemid, penicilină, piroxicam, propiltiouracil, sulfamidă, trimetoprim, sulfametoxazol, tiadiază), allopurinol, antiaritmice (amiodaron, chinidină, procainamidă)

- antibiotice (β-lactamine, macrolide), antihipertensive, hidralazină (asociată ANCA), anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoin), antireumatice, bleomicină, interferon
- mecanice: purpură hidrostatică, purpură factitia
- atrofice (reducerea elementelor de suport): hipercorticism, amiloidoză
- carențială: scorbut
- obstructive: leucostazie, embolie, vasculopatie proliferativă (diabetică)
- idiopatică: purpura pigmentară progresivă, autosensibilizare la ADN, autosensibilizare eritocitară Gardner-Diamond

Vom prezenta aici doar purpura Schönlein-Henoch, celelalte vasculopatii fiind tratate la capitolul 15, „Boli reumatice”, aceasta fiind vasculopatia tipică pentru expresia ei hemoragică.

Purpura anafilactoidă Schönlein-Henoch

Definiție. Purpura Schönlein-Henoch, o afecțiune predilect pediatrică, se definește, din punct de vedere

clinic, drept o purpură netrombocitopenică pleomorfă, asociată cu manifestări articulare, digestive și renale, având la bază o aneemie a vaselor mici indusă prin mecanism imunologic.

Etiopatogenie. Inițierea bolii este multifactorială. Sunt acceptați ca agenți etiologici declanșanți: infecțiile (streptococ hemolitic, rubeolă, varicelă, virus vaccinal), alimentele (ciocolată, lapte, ouă), medicamentele (aspirină, penicilină), înțepăturile de insecte, expunerea la frig; în cele mai multe situații însă nu se decelează nici un factor corelabil cu apariția bolii. Mecanismul patogenetic responsabil este cel al complexelor imune; imunoglobulinele componente: IgG₁, IgG₂, IgG₃ și IgM – pe cale clasică, IgG₄, IgA și IgE – pe cale alternă, activează complementul determinând leziuni de aneemie a vaselor mici și perivascularită. Activarea endotelială și leucocitară, mediate de moleculele de adeziune din familiile integrinelor (LFA-1, MAC-1, VLA4-5), selectinelor (L, E, P) și supergenei imunoglobulinice (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) și de citokine (IL-1, IL-2, IL-6, TNFα), participă la generarea răspunsului inflamator vasculitic.

Tablou clinic. Se caracterizează printr-un complex simptomatologic, ce cuprinde:

- *purpura*, prezentă practic la toți bolnavii, înbrăcând un caracter polimorf (leziuni maculopapuloase palpabile, hemoragice, urticariforme, uneori cu aspect echimotic sau peteșial, mai rar necrotic sau bulos), cu dispoziție topografică particulară (sediul electiv pe regiunile declive, la nivelul membrelor, cu dispoziție simetrică, metamerică, distală, paraarticulară, crușând în marea majoritate a cazurilor față, abdomenul, toracele, palmele, plantele) (fig. 13.11 A, B, C), cu evoluție în pusee succesive, ritmate de ortostatism, infecție, vaccinare, consum de alimente sau de medicamente alergizante;

- *sindromul articular*, de tip artralgie sau artritic, prezent la 60%-80% din cazuri, cu interesare predominantă a articulațiilor mari, cu afectarea mobilă, fugace și nesechelară a acestora;

- *sindromul abdominal*, evident la 69-82% din cazuri, cu debut precoce, uneori prepurpuric, altele instalat pe parcursul evoluției bolii; expresivitatea sa clinică poate fi ușoară (dureri abdominale, vărsături, hemoragii oculute), gravă, nechirurgicală (colici intestinale pseudoapendiculare, intoleranță gastrică cu vărsături recurente, melenă, tablou de ileus prin pseudostenoză duodenală, semne de pseudo-

ileită terminală, gastroenteropatie exsudativă) și/sau severă chirurgicală, prezentă la 3-18% din bolnavi (invaginație intestinală, cel mai frecvent ileoileală, perforație intestinală, hemoperitoneu). Simptomatologia digestivă și abdominală este determinată de limfadenita mezenterică obișnuit asociată, ca și de fenomenele vasomotorii, cu infiltrație sanguină hemoragică a anșelor intestinale și a mezourilor. În cele mai multe situații leziunile sunt rezolutive, integral reversibile, numai rareori determinând necroză cu perforație digestivă sau invaginație intestinală;

- *sindromul renal*, prezent la 20-40% din bolnavi, apărut în primele 2-4 săptămâni și uneori tardiv (până la 2 ani de la debut), este exprimat clinic prin hematurie macroscopică și, mai rar, prin hipertensiune arterială și edeme. Frecvent, el este lipsit de o traducere clinică evidentă, diagnosticul realizându-se doar pe date biologice (proteinurie, hematurie și cilindurie); puncția bioptică renală dovedește interesarea anatomică renală într-un procent de 80% din bolnavii cu purpură anafilactoidă, relevând o glomerulonefrită acută; în imunofluorescență se evidențiază depozite mezangiale și endomembranoase de IgA și uneori de IgG, beta-globulină și fibrină;

- *alte simptome: cardiace* (tulburări de ritm, pericardită), *neurologice* (hemoragie cerebrală, suferință dismetabolică hiponatremică, encefalopatie hipertensivă), *testiculare, hepatice, pulmonare* (epanșament pleural hemoragic), sunt rar întâlnite.

Explorări. Tabloul biologic relevă normalitatea parametrilor hemostazei; uneori, se notează creșterea concentrației de factor VIII și a concentrației de PDF¹; testul garoului este pozitiv în 25% din cazuri. Sindromul inflamator este facultativ. Hipoalbuminemia, secundară pierderii renale sau exudației enterale, este frecvent raportată; IgA este crescută la 50% din bolnavi în primele 3 luni de la debutul bolii, însoțindu-se uneori de prezența de crioprecipitate cu conținut de IgA; complementul seric, spre deosebire de glomerulonefrita poststreptococică, este normal.

Examenul histologic pune în evidență leziuni de aneemie leucocitoclastică a vaselor mici, cu trombi fibrinoizi vasculari, reacție endotelială și perivasculară, necroză și infiltrație inflamatorie; imunofluorescența evidențiază depozite de imunoglobuline, în particular IgA și C', pe peretele vascular.

¹ PDF – produși de degradare a fibrinogenului.



A



C



B

Fig. 13.11 – A, B: Purpură Schönlein-Henoch. Erupție purpurică situată predominant la nivelul membrelor inferioare, peri-articular. Tumefacția articulațiilor metatarsofalangiene. (Colecția Clinicii de pediatrie „Grigore Alexandrescu”, București.) C: Nou-născut în vârstă de 5 zile cu trombofilie prin deficit mixt de proteină S (17%) și proteină C (28%). (Colecția Dr. Carmen Ciofu, IOMC, București.)

Forme clinice. Ca forme clinice se descriu:

- purpura Seidlmeyer sau edemul hemoragic al sugarului, caracterizată prin manifestări hemoragice predominant faciale, absența celor articulare și renale și o evoluție foarte bună;
- purpura Chevallier, cu expresie bisimptomatică, cutanată și gastrică;
- purpura Schönlein, definită prin caracterul izolat al manifestărilor articulare;
- purpura Henoch, caracterizată prin asocierea la simptomatologia purpurică cutanată a manifestărilor digestive, cele articulare și renale fiind absente;

– purpura necrotică Sheldon se individualizează pe baza leziunilor purpurice cu caracter necrotic și cicatriceal, survenite post- sau intrainfecțios

Diagnostic pozitiv și diferențial. Se bazează pe criterii eminamente clinice.

Tratament. Ca mijloace de ordin general se recomandă: repaus la pat, pe o perioadă de minimum 3 săptămâni după fiecare puseu, recunoscându-se efectul agravant al ortostatismului și al activității fizice asupra evoluției, ambele fiind capabile să declanșeze noi pusee; este prudentă eliminarea alimentelor alergizante; măsurile vaccinale se contraindică pe o perioadă de minimum 1 an.

În formele de boală cu evidențierea procesului infecțios, mai ales streptococic, se instituie antibioterapie cu penicilină 800 000 U.I.-1 200 000 U.I./zi, i.m., timp de 7-10 zile.

Corticoterapia cu prednison (1-2 mg/kg/zi) este justificată doar în formele cu edem masiv (scalp, tars, carp), ca și în formele articulare și abdominale nechirurgicale. Eficiența ei este imediată în 60% din cazuri, reducând edemul și durerea, fără a fi însă capabilă să influențeze durata evoluției și nici frecvența recidivelor; de asemenea, se apreciază lipsa ei de eficacitate în controlul nefropatiei sau în prevenția accidentelor chirurgicale abdominale.

Tratamentul antiagregant (aspirină, dipiridamol) și cel anticoagulant (heparină) au fost utilizate în formele cu atingere renală. În formele cu glomerulonefrită rapid progresivă sunt recomandate cu succes (75-85% din cazuri) protocoale agresive, cuprinzând: pulsterapie cu prednison (metilprednison 30 mg/kg/zi i.v., 3 zile, urmat de prednison 45 mg/m²/zi cu sevră pe parcursul a 2 luni), asociată cu ciclofosfamidă (2 mg/kg/zi - 2 luni) și dipiridamol (5 mg/kg/zi - 6 luni).

În purpura anafilactoidă cu afectare renală persistentă, se recomandă tratamentul imunosupresiv (ciclofosfamidă, azatioprină, clorambucil, ciclosporină). Eficiența imunoglobulinei polivalente i.v. nu este încă suficient evaluată.

Plasmafereza și tratamentul cu D-penicilamină, rezervate aceluiași formă de boală nu au adus nici ele dovada unei eficiențe decisive.

Evoluție și prognostic. Evoluția are loc în pusee, întretăiate de perioade de vindecare aparentă; numărul puseelor este variabil, fiecare comportând riscul complicațiilor abdominale sau renale. Prognosticul imediat, quo ad vitam, este favorabil, frecvența hemoragiei cerebrale și a invaginației, principalele cauze de deces în faza acută, fiind deosebit de mică. Prognosticul la distanță este dependent de asocierea și evoluția nefropatiei: 2-5% din cazurile de glomerulonefrită purpurică au evoluție rapid nefavorabilă, în primele 6 luni de la debut. Studiile populaționale recente arată o proporție mai redusă de nefropatii cronice (1% din pacienți) decât cea raportată anterior, 0,1% fiind cu o nefropatie severă, letală.

Complicațiile bolii sunt reprezentate de invaginația intestinală, sindromul hipoproteic secundar enteropatiei exsudative, encefalopatia acută edematoasă și convulsivantă, tulburările de ritm și condu-

cere cardiacă, infarctul testicular. Sechelele purpurei anafilactoidice, reduse ca pondere, sunt epilepsia, hemiparaplegia, tulburările de comportament survenite cu o frecvență de 8,3% din cazurile cu encefalopatie hemoragică sau edematoasă.

BOLI HEMORAGICE DE ORIGINE TROMBOCITARĂ

Această grupă de afecțiuni cuprinde sindroame hemoragice variate, determinate cu prioritate de tulburări de ordin cantitativ și/sau calitativ ale trombocitelor, cu repercusiuni concomitente asupra permeabilității vasculare, asupra desfășurării normale a hemostazei provizorii, a procesului de coagulare și a fibrinolizei.

Diatezele hemoragice de cauză trombocitară sunt determinate fie de deficitul numeric trombocitar (trombocitopenie), fie de deficitul funcțional trombocitar (trombocitopatie), fie de asocierea celor două mecanisme (tabelele 13.XLIII, 13.XLIV).

TABELUL 13.XLIII

CAUZELE TROMBOCITOPENIILOR

Deficit de producție medulară

congenital amegacariocitar:

- pancitopenie constituțională Fanconi
- pancitopenie constituțională fără malformații
- trombocitopenie amegacariocitară cu aplazie de radius (TAR) - sindrom Landolt
- trombocitopenie prin deficit congenital de trombocitopoietină Schulman
- trombocitopenie ereditară autozomal dominantă, autozomal recesivă și recesivă legată de sex

dobândit amegacariocitar:

- sindrom Wiskott-Aldrich
- sindrom Hermansky-Pudlak
- sindrom Chédiak-Higashi
- sindrom Bernard-Soulier
- sindroame macrotrombocitopenice (anomalie May-Hegglin, sindromul trombocitar Sebastian, sindromul Eckstein, sindromul Ebstein, anomalie Enyeart, sindromul Montreal, sindromul Fechtner, macrotrombocitopenia mediteraneană)
- anemie megaloblastică ereditară
- osteopetroză
- trombocitopenie congenitală în cadrul bolilor metabolice (tirozinoză, hiperglicemie, acidurie metilmalonice, deficit de holocarboxilaz-sintetază, acidemie izovalerică)
- asociat trisomiilor 13 și 18
- dobândit
- aplazie medulară

TABELUL 13.XLIII (continuare)

- substituție medulară (leucemie, limfom malign, boală Gaucher, tuberculoză miliară, metastaze canceroase, mielo-fibroză cu metaplasie mieloidă)
- trombocitopenie ineficientă (deficit de B₁₂, acid folic)
- trombocitopenie ciclică
- deficiență nutrițională (carența proteică, vitamina C)
- infecții (rujeolă, dengă, febră tifoidă, rubeolă, boala incluziilor citomegalice, mononucleoză)
- hemoglobinurie paroxistică nocturnă
- medicamentoasă (tiazidice, estrogeni) sau toxică (iradiere, alcool)
- primară idiopatică
- mecanism necunoscut (disgenezie trombocitară, prematuritate, uremie)

Prin distrucție excesivă**imunologică:**

- autoimună (purpură trombocitopenică imună acută și cronică, sindrom Evans, lupus eritematos sistemic)
- izoimună (neonatală, posttransfuzională)
- medicamentoasă (chinină, chinidină, sedormid)

trombotică:

- boli virotice (mononucleoză infecțioasă, HIV, rujeolă, rubeolă, varicelă, gripă, citomegalie), bacteriene (septicemie, febră tifoidă, bruceloză), malarie, tripanosomiază
- postvaccinală (vaccin antirujeolic)
- medicamentoasă (ristocetin, heparină)

sechestrare splenică:

- splenomegalie congestivă, boală Gaucher, sarcoidoză, limfoame maligne

consum excesiv (sechestrare nesplenică)

- hemangiom cavernos gigant Kasabach-Merritt și hemangio-matoze multiple
- sarcom Kaposi
- sindrom de coagulare intravasculară diseminată
- purpură trombocitopenică trombocitară Moschowitz
- sindrom hemolitic-uremic Gasser

distrucție mecanică:

- proteze valvulare cardiace, malformații congenitale de cord cianogene, by-pass cardiopulmonar

de cauză perinatală

- fototerapie (sindrom de aspirație perinatală, hipertensiune arterială pulmonară, postexanguinotransfuzie, policitemie, dezordini metabolice, eclampsie)

alte:

- hemoragie abundentă, transfuzie masivă de sânge sărac în trombocite, trombocitopenie postheparinoterapie (tip I, II), hipotermie

torului 4, prin deficit de ciclooxygenază, deficit de tromboxan sintetază, glicogenoză I, III, IV

- trombastenie prin perturbare a agregabilității induse de ADP
- trombastenia Glanzmann (defecțiune cantitativă sau calitativă a receptorilor GpIIb-IIIa pentru fibrinogen)

Cauze dobândite**- boli hematologice:**

- anomalii vasculare (tulburarea de sinteză a prostaglandinei), sindrom von Willebrand, hipo- și afibrinogenemie, sindrom de coagulare intravasculară diseminată, sindroame preleucemice și leucemii, boli mieloproliferative

- boli renale:

- insuficiență renală acută și cronică, sindrom hemolitic-uremic

- boli autoimune (purpură trombocitopenică imună, lupus eritematos sistemic, hepatită cronică)

- alte boli (malformații congenitale de cord, reumatism articular acut, disproteinemie)

- trombotatii medicamentoase induse prin:

- antiinflamatorii (aspirină, fenilbutazonă, amidopirin), psihotrope și neurotrope cu acțiune de release (clorpromazina, prometazina, imipramina), dipiridamol, carbenicilină, sulfpirazonă, clofibrat, penicilină

- stări postterapeutice (hemodializă cronică, proteză de valvă cardiacă)

- altele (alcoolism)

Trombocitopenii

Trombocitopenia este o anomalie hematologică definită prin scăderea numărului de trombocite sub 100 000/mm³. Frecvența ei în practică este estimată la 6/100 000 locuitori/an, din care aproximativ 50% este de natură imunologică, 20% este determinată de medicamente și aproximativ 10% este de cauză infecțioasă; trombocitopeniilor congenitale ereditare le revine o pondere mai mică de 1%.

Trombocitopenii prin deficit de producție

Trombocitopenia hipoplastică congenitală este o afecțiune ereditară, transmisă autozomal recesiv, care se caracterizează prin tulburări hematologice (trombocitopenie amegacariocitară și leucopenie) la care se asociază malformații genitale, renale, cardiace, scheletale (aplazie de radius) și pigmentații cutanate. În cadrul ei se individualizează sindromul TAR (trombocitopenia asociată cu aplazia de radius) (fig. 13.12). Defecțiunea cauzală pare să fie anomalia unităților

TABELUL 13.XLIV

CAUZELE TROMBOCITOPATIILOR**Cauze congenitale****- tulburarea adeziunii trombocitare:**

- sindromul Bernard-Soulier
- boala von Willebrand
- sindromul Wiskott-Aldrich

- tulburarea reacției de eliberare:

- defecțiunea pool-ului de rezervă
- defecțiunea propriu-zisă a reacției de „release”: anomalie de eliberare a factorului 3, anomalie de eliberare a fac-



Fig. 13.12 – Sindrom TAR (trombocitopenie amegacariocitară asociată cu aplazia radiusului. (Colecția Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu”, București.)

megacariocitare formatoare de colonii (CFU-Meg), anomalie ce poate fi uneori spontan reversibilă după vârsta de sugar. Prognosticul bolii este infaust, cauza morții fiind obișnuit constituită de hemoragia cerebrală. Majoritatea (peste 75%) decedează în primul an de viață. Tratamentul cu corticoizi, splenectomia, transfuziile de masă trombocitară nu au modificat semnificativ evoluția bolii. Nici tratamentul cu ciclosporină nu a fost încununat de succes. Transplantul medular este de luat în considerare.

Pancitopeniile Fanconi și Estren Dameshek sunt afecțiuni severe cu transmisie, probabil, autozomal recesivă, ce cuprind în simptomatologia lor manifestări hemoragice cu debut la 5-7 ani, alături de semne clinice legate de o concomitentă deteriorare a seriei granulocitare și eritrocitare.

Sindromul Wiskott-Aldrich este o boală ereditară, transmisă recesiv X-linkat, caracterizată prin trombocitopenie, eczemă și sensibilitate crescută la infecții. Numărul scăzut de trombocite morfologic anormale (talie mică) în sângele periferic se însoțește de o populație medulară normală megacariocitară, presupunându-se fie că este diminuată capacitatea

de producție trombocitară a megacariocitelor numeric neafectate, fie are loc o fagocitare crescută a trombocitelor la sediul medular de producție. Afecțiunea este severă, nota de gravitate fiind accentuată de deficitul imun complex, ca și de riscul de evoluție spre malignitate.

Trombocitopenia ciclică este o afecțiune descrisă la ambele sexe, definită prin apariția periodică a unei trombocitopenii amegacariocitare, spontan reversibilă, de etiopatogenie necunoscută. Se pare că are la bază o incapacitate de răspuns a măduvei la stimulii producției trombocitare sau o scădere periodică, cu un ciclu de 20-40 zile, a trombocitopoietinei.

Trombocitopeniile congenitale autozomal dominante sunt realizate de trei entități principale:

- anomalia May-Hegglin, o dezordine ereditară, caracterizată prin apariția la 30% din bolnavi a unei trombocitopenii, cu trombocite mari, cu formă bizară, din punct de vedere ultrastructural normale, exprimată biologic printr-o anomalie funcțională de tipul tromboplastinei; granulocitele au, de asemenea, o morfologie particulară, realizată prin prezența incluziilor Döhle;

- trombocitopenia cu trombocite gigante, asemănătoare anomaliilor May-Hegglin, caracterizată prin deficit al α granulelor și defecțiune a agregării, alterările leucocitare lipsind; sunt descrise cazuri cu surditate și nefrită asociată;

- sindromul trombocitelor cenușii („Gray platelet syndrome”), definit printr-o trombocitopenie cu absență totală a α granulelor trombocitare.

Trombocitopenia autozomal recesivă descrisă de Myllyla (1967) este încă un exemplu de afecțiune congenitală cu amegacariocitoză familială.

Deficitul congenital de trombocitopoietină, descris în 1960 de către Schulman, stă la originea unei trombocitopenii cu megacariopoieză anormală, megacariocitele numeric, deși neafectate, fiind cu funcționalitate restrânsă; anomalia este reversibilă la transfuzia de plasmă, cu conținut normal de trombocitopoietină.

Trombocitopeniile amegacariocitare dobândite sunt, fără îndoială, cele mai frecvente în această grupă de afecțiuni. Ele constituie una din multiplele manifestări complexe ale insuficiențelor medulare de diverse cauze (infilație medulară, aplazie medulară, supresie prin rubeolă, mononucleoză infecțioasă sau

infecție cu virusul incluziilor citomegalice, tiazidice, estrogeni, anemie megaloblastică, deficit de fier, hemoglobinurie paroxistică nocturnă etc.).

Trombocitopenii prin exces de distrucție

Hiperdistrucția trombocitară periferică realizată prin fagocitarea și degradarea trombocitară la nivelul sistemului reticuloendotelial reprezintă o cauză majoră de trombocitopenie. Scurtarea duratei de viață a trombocitului (uneori la câteva ore) consecutiv agresiunii imunoalergice, toxice (chimice, infecțioase), mecanice sau de altă natură determină o creștere de 4-5 ori peste valorile normale a regenerării megacariocitare. Ea recunoaște, în marea majoritate a cazurilor, o cauză dobândită, doar 1% fiind realizate de o anomalie congenitală.

• Trombocitopenii prin hiperdistrucție neimunologică

Hiperdistrucția trombocitară neimunologică este un mecanism patogenetic, ce poate fi indus de o mare varietate de condiții patologice:

- de cauză infecțioasă; agenții infecțioși pot să interfereze cu cinetica trombocitară pe mai multe filiere: supresie, agresiune directă trombocitară, prin mecanism intermediar imunologic sau prin sindrom CID;

- hipersechestrare in vivo, realizabilă la nivelul splinei sau al unor procese trombotice localizate sau microtrombotice diseminate;

- sindromul hemolitic uremic Gasser este o entitate înrudită purpurei trombocitopenice trombotice Moschowitz, proprie copilăriei, survenită, uneori, pe un fond genetic predispus, alteori declanșată de o manieră epidemică prin infecții cu germeni producători de verotoxină: Shigella, Klebsiella etc., dominată din punct de vedere clinic prin tabloul unei insuficiențe renale acute febrile și al unei anemii hemolitice neimunologice; trombocitopenia și anemia de tip microangiopatic se înscriu printre parametrii biologici specifici afecțiunii;

- anemia hemolitică microangiopatică, sindrom pluri etiologic (generată de boli renale severe, patologie cardiacă malformativă, infecții septicemice, sindrom de CID), include în tabloul său biologic trombocitopenia, alături de anomalii eritrocitare (schistocite) definitorii ale acestei afecțiuni;

- malformația congenitală de cord cianogenă, prin sechestrarea intravasculară continuă sau ciclică, cu exacerbarea marginației trombocitare la nivelul endoteliului vascular determină frecvent o trombocitopenie megacariocitară;

- hiperdistrucție mecanică realizată în condițiile excepționale ale circulației extracorporale, ale hemodializei sau la purtătorii de proteză de valvă cardiacă;

- hiperdistrucție medicamentoasă prin ristocetin;
- diluție, realizată secundar hemoragiilor foarte abundente, prin transfuzie sau exsanguinotransfuzie cu sânge cu conținut redus de trombocite viabile.

Abordarea terapeutică a trombocitopeniilor prin hiperdistrucție periferică neimunologică se efectuează prin măsurile de tratament adresate afecțiunii de fond, cauzale.

• Trombocitopenii prin hiperdistrucție imunologică

Purpura trombocitopenică imunologică

Terminologie: purpură trombocitopenică imunologică, purpură trombocitopenică idiopatică, boala Werlhof.

Purpura trombocitopenică imunologică (PTI) se definește ca o stare patologică de hiperdistrucție trombocitară periferică, produsă prin scurtarea perioadei de viață trombocitară prin mecanism imunologic, ce depășește capacitatea de trombocitopoieză compensatorie normală.

Epidemiologie: din totalitatea purpurelor trombocitopenice 80% revin copilăriei, vârsta prioritar afectată fiind între 3-7 ani, cu ușoară preponderență pentru sexul masculin; s-a semnalat, de asemenea, o incidență sezonieră (perioada martie-octombrie) crescută.

Etiopatogenie: natura imunologică a purpurei trombocitopenice, multe decenii denumită idiopatică, este o noțiune azi general acceptată, la ora actuală fiind identificate numeroase antigene trombocitare, țintă a procesului de autoagresiune (tabelul 13.XLV).

Numeroasele tehnici propuse spre identificarea anticorpilor antiplachetari se confruntă cu dificultatea distingerii imunoglobulinelor aflate în mod normal pe suprafața trombocitelor („platelet associated immunoglobulins” – PAIgG) de cele care sunt suport de autoanticorpi. Sensibilitatea testării lor se poate

TABELUL 13.XLV

LISTA AUTOANTIGENELOR IDENTIFICATE ÎN PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IMUNOLOGICĂ

	Metode de identificare	Sursa anticorpilor
GpIIb-IIIa	imunofluorescență diferențiată prin folosire de trombocite deficiente în GpIIb-IIIa	ser eluat de pe trombocite
GpIIb sau GpIIb-IIIa	legare a anticorpilor monoclonali anti-GPIIb de trombocitele PTI	trombocite de pacient
GpIIb-IIIa; GpIb	legare de anticorpi monoclonali de proteinele imobilizate	plasmă/ser
GpIIIa	immunoblotting	ser eluat de pe trombocite de control
GpIb	imunofluorescență, imunoprecipitare	plasmă
GpIb	imuno-electroforeză încrucișată, immunoblotting	ser
GpV	immunoblotting	ser
GpIIIa (antigen-criptic)	immunoblotting	ser
GpIIa (neo-antigen)	immunoblotting	ser
GpIIb	immunoblotting	ser

ridica la 90%, dar specificitatea se situează sub 30%. În PTI, PAIgG sunt crescute, deopotrivă cu PT distructive, neimune, pentru că în mod normal conținutul în imunoglobuline (Ig) al trombocitelor tinere este mai mare, el scăzând odată cu îmbătrânirea lor. IgG, IgA, IgM și albumina sunt încorporate și stocate în granulele α din perioada megacariopoiezei, cantitatea lor scăzând proporțional cu durata de viață a trombocitelor. De aceea, măsurarea PAIgG a fost înlocuită în numeroase laboratoare de imunologie trombocitară prin tehnici ce evaluează anticorpii antitrombocitari cu specificitate pentru glicoproteinele specifice trombocitare țintă. Studiile inițiate în patologia adultului au fost preluate și în pediatrie; sensibilitatea acestor teste, chiar dacă mai mică (aproximativ 50%), se bucură de o specificitate mult mai bună (aproximativ 80%). Tehnicile cu aplicabilitatea cea mai bună în practica curentă de laborator sunt cele ce folosesc anticorpii monoclonali. Testul MAIPA (monoclonal antibody immobilisation of platelet antigens) poate preciza anticorpii cu specificitate pentru GpIIb-IIIa sau GPV.

În situațiile de citopenie autoimună multiplă (sindromul Evans) în concomitență pot apărea autoanti-

corpi anti-glicoproteine plasmatică și anti-antigene eritrocitare. Sunt descrise de asemenea cazuri de apariție concomitentă, fără cross-reactivitate cu anticorpi anti-GPIIb-IIIa, de anticorpi anti-cochlear (LES) sau anti-receptor acetilcolinic (miastenia gravis).

Tabloul clinic al PTI se instalează, în majoritatea cazurilor (50-80%), la copiii de 2-8 ani, indiferent de sex, la 2-3 săptămâni după o intercurență infecțioasă. Infecția, în 80-85% din cazuri de origine virală (rujeolă, rubeolă, varicelă, mononucleoză infecțioasă, parotidită epidemică, gripă, HIV, parvovirus), este urmată după o latență variată, de la câteva zile până la 6 săptămâni, de declanșarea sindromului hemoragic. Infecția cu HIV este totdeauna de luat în considerare cu precădere în formele cronice de boală.

Sindromul hemoragic este expresia obișnuită a perioadei de stare. El constă din:

- purpura cutanată, caracterizată prin hemoragii intracutanate de tip peteșial și/sau echimotic, cu sediul generalizat, cu apariție spontană sau la traumatisme minime, evoluând prin toate etapele bili-geniei locale, fiind persistente și recidivante; peteșiile se distribuie pe toată suprafața cutanată, pe mucoasa subconjunctivală și bucală, iar echimozele predomină la nivelul zonelor de proeminență osoasă (de exemplu: gambe, coaste, scapule, umeri ș.a.) (fig. 13.13 A și B);

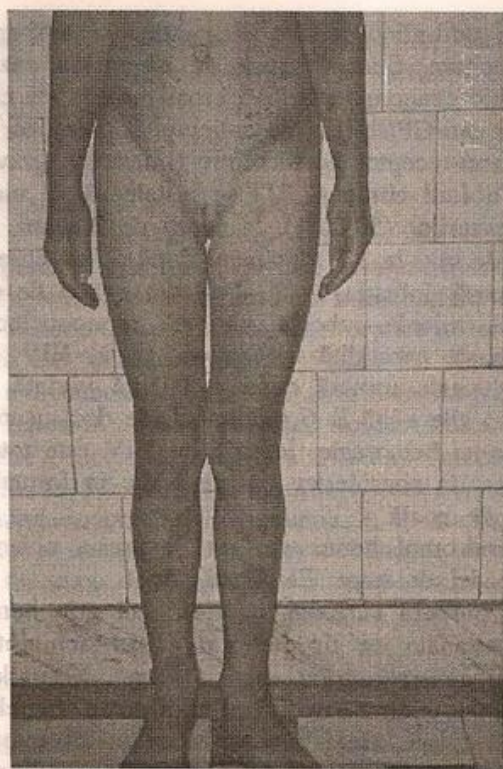
- hemoragiile la nivelul mucoaselor sunt obișnuite, exteriorizate sub formă de epistaxis, gingivoragii, hemoragie uterină, bule hemoragice endobucale; ele caracterizează purpura umedă („wet purpura“);

- hemoragiile la secțiuni vasculare (intervenții chirurgicale și stomatologice, traumatisme) au debut imediat și evoluție prelungită;

- hemoragiile viscerale, spre deosebire de manifestările citate, apar mai rar (25-30%), având ca sediul mucoasele (digestivă, urinară, retiniană sau cerebromeningiană); hematoamele profunde intracavitare și intracavitare sunt extrem de rare;

- splenomegalia este prezentă în 10% din cazuri, dar este minoră; la fel, adenomegalia este excepțională; acestea mai degrabă sugerează o hemopatie malignă decât o PTI.

Elementele clinice de gravitate sunt: purpura difuză, ce interesează abdomenul, bulele hemoragice bucale, hematuria și hemoragia retiniană, aceasta din urmă anunțând iminența accidentului hemoragic major, hemoragia cerebromeningiană. Li se asociază



A



B

Fig. 13.13 – A și B: Purpură trombocitopenică imună acută postrubeolică (titrul anticorpilor antirubeolici peste 1/320). Numeroase elemente cutanate purpurice, echimotice și peteșiale sugerează tabloul clinic de „copil bătut”. (Colecția IOMC București, Dr. Carmen Ciofu.)

ca factori cu semnificație predictivă nefavorabilă: vârsta pubertară, deteriorarea vasculară asociată, infecția bacteriană sau virală concomitentă, consumul de aspirină, prezența unui anticoagulant circulant, insuficiența hepatocelulară și coagulopatia de consum.

Tabloul biologic evidențiază în mod constant o trombocitopenie, adesea cifra trombocitelor situându-se sub $<20\,000/\text{mm}^3$. În rest, hemograma este normală, ocazional (sub 20% din cazuri) fiind prezente: leucocitoza neutrofilă, eozinofilia și anemia. Indicele de megatrombocite, ca expresie periferică a unei megacariopoieze accelerate, este de $38,5\%$ față de media normalului, de $10,8 \pm 3,1\%$. Studiul trombocitelor tinere prin flow-citometrie după colorare cu orange-thiazol este un alt instrument de explorare a turnover-ului trombocitar. Medulograma evidențiază o megacariopoieză exagerată, cu devierea la stânga a megacariogramei; megacarioblaștii și promegacariocitele reprezintă 50-75% din seria megacariocitară ($N = 15-25\%$), în timp ce megaca-

riocitele formatoare de trombocite scad sub 10-15% ($N = 35-45\%$). Biopsia medulară permite o apreciere mai bună a megacariopoiezei.

Studiul citohistologic medular nu este socotit imperativ necesar pentru diagnostic. Totuși, el este recomandabil, ca măsură de prudență pentru toate formele clinice ce vor fi supuse corticoterapiei. El devine absolut obligatoriu în situațiile de evoluție prelungită, formele cronice de PTI reclamând examinarea medulară, prin puncție sau chiar biopsie osoasă.

Explorarea hemostazei dă relații asupra eficienței funcționale a trombocitelor. Expresia deficitului se concretizează în: pozitivitatea testului garoului, prelungirea timpului de sângerare; timpul de coagulare standard este normal, dar timpul de coagulare în prezența heparinei este prelungit; activitatea protrombinazică este diminuată, evidențiable prin perturbarea consumului de protrombină, a testului de tromboplastinogeneză Biggs-Douglas cu reactiv plachetar și alungire a timpului Stypven, corectabile

prin adaos de cefalină; retractorul cheagului este deficitar; trombelastograma evidențiază o scădere a amplitudinii maxime, paralelism al brațelor trombelastogramei ca urmare a iretractibilității cheagului, ușoară alungire a constantei „r” (constanta de tromboplastină) și mai netă a constantei „k” (constantă de trombină).

Studiile izotopice cu ^{51}Cr sau $^{111}\text{Indium}$ evidențiază o durată de viață a trombocitelor semnificativ scăzută, de la 9 zile la 1-4 ore; locul de sechestrare este, în peste 70% din cazuri, splenic. Evoluția acută autolimitată a bolii impune restricții la investigația radioimunologică, fiind rezervată formelor cronice sau recurente de boală; mai mult de atât, lucrări recente au relevat aspecte de neconcordanță între titrul de Ig antiplachetare, locul splenic de sechestrare relevat radioizotopic și eficiența splenectomiei, motiv în plus ca în domeniul pediatriei interesul pentru această investigație să se limiteze și mai mult. Tot în sensul hiperdistrucției periferice pledează, fără a avea un caracter de specificitate, creșterea α -glicerol fosfatazei serice, ca și a produsilor de degradare ai fibrinogenului și fibrinei.

Pentru precizarea naturii imunologice a PTI s-au pus la punct numeroase tehnici de laborator; regretabil, nici unul nu este suficient de precis, sensibil, reproductibil sau de o tehnicitate care să permită folosirea lui de rutină în practica clinică. De aceea, diagnosticul de PTI se susține și la ora actuală prin excluderea altor cauze de trombocitopenie izolată megacariocitară. Cercetarea anticorpilor antinucleari și anti-ADN, ca și testul Coombs rămân obligatorii, pozitivitatea lor plasând PTI într-un cadru imunopatologic mai larg.

Forme clinice: din punct de vedere etiopatogenic se diferențiază următoarele forme de PTI:

- *purpura trombocitopenică autoimună*, careia îi revine ponderea majoră (peste 80% din PTI a copilului), fiind forma clinică de boală prezentată; ea poate fi o boală de sine stătătoare sau un aspect al unei autoagresiuni mai complexe (sindrom Evans, LES etc.); autoanticorpii reacționează cu majoritatea trombocitelor de la indivizii sănătoși și cu trombocitele proprii;

- *purpura trombocitopenică alloimună* la antigenele trombocitare HPA-1a (PI-A1), mai rar HPA-2b (Ko^a), HPA-1b (PI-A2), HPA-3a (Bak^a) sau HPA-5a (Br^b) sau la antigenele HLA deopotrivă prezente pe

trombocite, ca și pe alte structuri; ea poate să apară în următoarele circumstanțe:

- posttransfuzional, cu declanșare prioritară la sexul feminin, HPA-1a negative, apărută la 5-6 zile după transfuzia de sânge total, ca expresie a anticorpilor fixatori de C' cu orientare anti-HPA-1a; imunoreacția este autolimitată și durează câteva zile, maximum câteva săptămâni;

- incompatibilitate fetomaternă, cu mecanism analog bolii hemolitice izoimune neonatale; anticorpii materni antitrombocitari fetalii (predominant anti-PI-A1) determină o imunodistrucție trombocitară autolimitată în 15% din cazuri cu o notă de mare severitate (deces prin hemoragii intracerebrale).

- *purpura trombocitopenică la droguri* reprezintă unul din multiplele aspecte ale trombocitopeniei induse de medicamente; alături de trombocitopenia prin supresie medicamentoasă (diuretice tiazidice, hormoni estrogeni) și de trombocitopenia prin efect toxic direct pe trombocitele circulante (ristocetin), medicamentele pot fi capabile, în calitate de haptenă, să declanșeze anticorpogeneza fie după legarea lor în complexe cu constituenți proteici macromoleculari, fie după fixarea pe receptorii Fc membranali, fie acționând singure; drogurile în cauză sunt numeroase (penicilină, cefalotină, sulfadiazină, sedormid, chinină, clorotiazid, meprobamat, fenilbutazonă, antihistaminice ș.a.) și determină liza sau aglutinarea trombocitară, reversibile la excluderea medicamentului, cu risc de recidivă la reexpunerea la el;

- *purpura trombocitopenică idiopatică*, restrânsă la ora actuală la 5-10% din trombocitopeniile megacariocitare, în care nici unul din testele de explorare nu poate evidenția prezența de anticorpi.

Pe baza criteriului evolutiv, PTI se diferențiază în:

- forma acută, caracterizată prin creșterea numărului de trombocite peste $150\,000/\text{mm}^3$ într-un interval de 6 luni de la debut;

- forma cronică, caracterizată prin menținerea numărului scăzut de trombocite și după această perioadă și

- forma recurentă, caracterizată prin normalizarea tranzitorie a trombocitelor în termenul de 6 luni, dar cu recidiva ulterioară a trombocitopeniei; forma cronică și recurentă pot fi omologate cu PTI descrisă de Werlhof.

Purpura trombocitopenică a copilului comportă unele particularități de evoluție și prognostic, ce o

diferențiază de forma adultului; ea este o afecțiune benignă, acută, cu tendință de autolimitare în 85% din cazuri. În consecință, marea majoritate a cazurilor de PTI se încadrează în forma acută de boală și numai 10-15% din cazuri în forma cronică sau recurentă (tabelul 13.XLVI).

TABELUL 13.XLVI

PARTICULARITĂȚI ALE PURPUREI TROMBOCITOPENICE IMUNOLOGICE ACUTE ȘI CRONICE

Particularități	PTI acută	PTI cronică
vârstă	2-6 ani	mai mare 10-16 ani
distribuția pe sexe	raport F/B=1	raport F/B=3
incidență sezonieră	primăvara	fără
precedată de infecție	80%	neobișnuită
debut	acut	insidios
număr trombocite	< 20 000/mm ³	40 000-80 000/mm ³
eozinofilie	obișnuită	rară
limfocitoză	obișnuită	rară
nivel de IgA	normal	scăzut
durată	obișnuit 2-6 săptămâni	luni-ani
prognostic	remisiune spontană în 80-85% din cazuri	remisiune spontană în 50% din cazuri
evoluție cronică	3-4%	40%
răspuns la splenectomie	95%	90%

Pe criteriul severității, trombocitopeniile se diferențiază în:

- forme ușoare „biologice”, asimptomatice, cu numărul de trombocite mai mare de 60 000/mm³;
- forme medii, cu numărul de trombocite cuprins între 20 000-60 000/mm³ și
- forme severe, cu numărul de trombocite mai mic de 20 000/mm³ (tabelul 13.XLVII).

Diagnosticul se bazează pe excluderea altor cauze de distrucție excesivă trombocitară (hipersplenism, anemie hemolitică microangiopatică, CID, sechestrare mecanică) și, în mod facultativ, din cauza accesibilității restrânse la teste ce explorează anticorpi antiplachetari, pe criteriul imunologic constând din evidențierea prezenței anticorpilor (IgG, IgM, C₃) antitrombocitari sau a complexelor imune cu specificitate pentru glicoproteinele membranale trombocitare.

Tratamentul trebuie să derive din recunoașterea capacităților proprii de sanogeneză a organismului, a tendinței de autolimitare a evoluției PTI în copilărie; în consecință, intervenția terapeutică trebuie să fie individualizată și să țină cont în utilizarea

TABELUL 13.XLVII

CORELAȚIA DINTRE MANIFESTĂRILE HEMORAGICE ȘI NUMĂRUL DE TROMBOCITE

trombocite/mm ³ / tip de hemoragie	<10 000	10 000-20 000	20 000-50 000	50 000-100 000	>100 000
intervenție chirurgicală	+	+	+	+	-
traumatism sever	+	+	+	+	-
traumatism minor	+	+	+	-	-
spontan	+	+	-	-	-
severitate majoră cu risc vital	+	-	-	-	-

măsurilor terapeutice de forma clinică concretă de boală. Se acceptă la ora actuală că tratamentele azi accesibile influențează în mai mică măsură durata de evoluție sau capacitatea de limitare a autoagresiunii, cât, mai degrabă, pot să favorizeze creșterea mai rapidă a trombocitelor numeric/funcțional prăbușite și să prevină astfel accidente hemoragice periculoase pentru viață.

A trata sau a nu trata o PTI este întrebarea ce trebuie totdeauna formulată în fața bolnavului. Întrucât opiniile și atitudinile propuse au fost și sunt foarte diferite, Societatea Americană de Hematologie a elaborat un ghid de conduită terapeutică pentru copilul cu PTI (tabelul 13.XLVIII); în baza acestui ghid măsurile terapeutice se utilizează într-o anumită secvențialitate în dependență de severitatea clinicobiologică și de forma acută sau cronică de boală.

• Tratamentul inițial în PTI acut:

Corticoterapia utilizată de decenii antrenează ameliorarea clinică (uneori chiar fără influențarea numărului trombocitelor), creșterea semnificativ mai rapidă a numărului de trombocite, fără a scurta însă în mod hotărâtor durata de evoluție a bolii. Ea constituie o măsură terapeutică de primă intenție pentru PTI manifestată prin simptomatologie hemoragică extensivă, utilizându-se sub formă de prednison sau prednisolon, într-o doză de atac de 2 mg/kg/zi sau o doză standard de 40 mg/zi sub vârsta de 2 ani și 60 mg/zi la copilul mai mare de 2 ani. Durata tratamentului de atac este diferit apreciată, variind de la o săptămână - 2 săptămâni până la 4 săptămâni, fiind urmat de tratamentul de întreținere cu doze regresive, prin sevrare săptămânală cu 10 mg prednison.

TABELUL 13.XLVIII

GHID PRACTIC DE TRATAMENT ÎN PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IMUNOLOGICĂ A COPILULUI

Nr. de trombocite	Simptome	Tratament recomandat	Atitudine neadevărată
<10 000/mm ³	purpură minoră	IGIV; steroizi ± spitalizare	absența tratamentului
	purpură „umedă”, sângerare periculoasă	IGIV; doze mari de steroizi, spitalizare	
10 000-20 000/mm ³	purpură minoră	± IGIV; steroizi, spitalizare	absența tratamentului
	purpură „umedă”, sângerare periculoasă	IGIV; steroizi în doză mare, spitalizare	
20 000-50 000/mm ³	purpură minoră	± IGIV; steroizi p.o.	doze mari de steroizi
	purpură „umedă”	± IGIV; steroizi, spitalizare	absența tratamentului
	sângerare periculoasă	IGIV; doze mari de steroizi, spitalizare	

IGIV – imunoglobulină pentru administrare i.v.

O alternativă la tratamentul oral pentru PTI acut, și anume pentru formele periculoase prin sediul sau debitul sângerării este terapia i.v. cu steroizi. Puls-terapia se realizează cu metilprednisolon 30 mg/kg/zi administrat zilnic pe parcursul a 20 minute, cu o durată de 3 zile. Rata sa de răspuns (frecvență și promptitudine) este comparabilă cu cea a Ig, dar prețul de cost este considerabil mai mic.

Imunoglobulina intravenoasă (IGIV), introdusă în practică în 1981, acționează prin fixarea pe receptorii Fc ai celulelor reticuloendoteliale și, posibil, prin realizarea unei rețele din autoanticorpi antiidiopatici, cu efecte imunoreglatoare benefice. Schemele de tratament sunt foarte numeroase: deși recomandările inițiale erau de 400 mg/kg/zi în 5 zile consecutive, la ora actuală se preferă din punct de vedere al eficacității 2 g/kg administrate de regulă în 2 prize de câte 1 g/kg în 2 zile succesive. În formele recurente de PTI, un booster intermitent cu 1 g/kg/zi de IGIV asociat cu 30 mg/kg/zi metilprednisolon sau 2 mg/kg/zi prednison pot menține bolnavul într-o zonă de securitate hemostatică până la survenirea remisiunii spontane.

Masa trombocitară ca tratament substitutiv se recomandă doar în situațiile de risc hemoragic cerebral catastrofal; se utilizează 2-4 U./m² la 6-8 ore interval sau 0,5-1 U./m²/oră în perfuzie continuă.

La cei refractari la tratamentele de primă intenție (front-line therapy) discutate, se poate recurge la plasmafereză sau splenectomie de necesitate.

• *Tratamentul în PTI cronică.* Obiectivul tratamentului este în primul rând cel de reducere a probabilității hemoragiei severe, normalizarea numărului de trombocite fiind doar obiectiv de a doua intenție. Din aceste motive, majoritatea copiilor cu PTI cronică, și anume cei cu activitate fizică liniștită și mai puțin traumatizantă nu reclamă tratament. Decizia terapeutică depinde în cea mai mare măsură de eficiența hemostatică a trombocitelor.

Având în vedere faptul că splina este sediul cel mai important de sechestrare trombocitară și că reprezintă, în același timp, un important organ producător de anticorpi, splenectomia își are justificarea în două circumstanțe:

– prima, excepțional de rară (aplicată la mai puțin de 0,5% din copiii bolnavi), este PTI acută, chiar în primele săptămâni de evoluție, în situația însoțirii ei de hemoragii severe, rezistente la corticoterapie, imunoglobulinoterapie și transfuzie trombocitară, ce constituie un risc imediat vital pentru bolnav;

– a doua, obișnuită, este PTI cronică corticorezistentă, corticointolerantă sau corticodependentă, cu toleranța clinică deficitară: temporizarea pe parcursul a 1-2 ani de observație clinicobiologică este judicioasă și recomandată ori de câte ori evoluția clinică o permite. Adevărul general valabil rămâne totuși faptul că nu există un criteriu predictiv pentru răspunsul trombocitar postsplenectomie. În majoritatea de 65-88% din cazuri, splenectomia asigură normalizarea numărului de trombocite și dispariția integrală a simptomatologiei clinice.

În cazurile de trombocitopenie persistentă sau recurentă, dar cu o toleranță clinică acceptabilă, bolnavul este ținut sub expectativă activă în continuare, fără intervenție medicamentoasă particulară. Dacă expresia clinică a bolii incumbă riscuri majore de complicație, și mai ales hemoragie meningeală, se recomandă trecerea la alternative terapeutice.

Imunoglobulina polivalentă sau anti-Rh (D) i.v. este considerată una din măsurile benefice, mai eficientă în formele nesplenectomizate de boală.

Dexametazona în pulsterapie cu 20 mg/m²/zi (40 mg/zi la adult) administrată în 4 zile succesive/lună, timp de 6 luni, este o schemă foarte eficientă în PTI a adultului, mai puțin confirmată la copil. Administrarea orală face terapia mai accesibilă bolnavului din îngrijirea ambulatorie.

Danazolul, hormon androgen sintetic, s-a dovedit eficient la unii pacienți cu PTI refractară. Posologia eficientă este de 300-400 mg/m²/zi (deși chiar doze de 25 mg/m²/zi au dat uneori rezultate bune) pe o perioadă de 2-3 luni. Asocierea cu vinblastină pare să-i sporească eficiența tratamentului.

În formele clinice refractare la aceste măsuri terapeutice, cu prudența impusă de riscurile ei, se trece la *supresia imunologică* cu imunosupresive. Drogurile imunosupresive utilizate sunt vincristina (0,02 mg/kg), vinblastina (0,1 mg/kg), azatioprina (1-2 mg/kg/zi), 6-mercaptopurina (1,5-2,5 mg/kg corp/zi), ciclofosfamida (1-2 mg/kg corp/zi sau 300-600 mg/m² la 3 săptămâni). Durata tratamentului de probă este de 4-6 săptămâni; în caz de eșec, imunosupresivele se suprimă, iar în caz de evoluție favorabilă se continuă cu doze regresive, menținându-se doza minimă ce asigură persistența rezultatelor favorabile; uneori tratamentul se poate prelungi pe perioade de luni și chiar ani. Din totalul bolnavilor supuși terapiei, o proporție de 30-40% are evoluție favorabilă, de remisiune completă clinicobiologică. Ciclosporina, agent supresor interferând cu calea celulară a reacției imune, poate fi utilă în formele clinice de PTI mediate celular. Utilizată într-o doză de 5 mg/kg/zi, ea poate duce la remisiunea tranzitorie sau definitivă a bolii. Eficiența interferonului nu a fost evaluată.

În formele manifeste persistente, rezistente la tratamentele anterior prezentate, *plasmafereza*, prin accelerarea clearance-ului factorilor circulanți antiplachetari, și-a dovedit eficiența trecerii peste episoadele severe, cu risc vital; costurile ei sunt însă prohibite.

Evoluția și prognosticul PTI sunt favorabile, deși nu există elemente clinice sau paraclinice care să permită prevederea perspectivelor evolutive ale bolii. Cu tot caracterul zgomotos inițial al simptomatologiei clinice a PTI, prognosticul este benign, cu autolimitare în 80-90% din cazuri; după 5-35 zile, simptomele clinice retrocedează, chiar în absența normalizării numărului de trombocite.

DIAZEZE HEMORAGICE PRIN TULBURAREA COAGULĂRII SANGUINE

În această grupă de afecțiuni se încadrează stările patologice de hipocoagulabilitate decompensată,

realizate prin unul din mecanismele următoare: deficit de factori de coagulare, anticoagulanți circulanți în exces sau fibrinoliză excesivă.

Sindroame hemoragice prin deficit de factori de coagulare

Acest capitol circumscrie un grup heterogen de defecțiuni, parte compensate și subclinice, parte exprimate clinic, al căror substrat etiopatogenic este deosebit de variat (tabelul 13.XLIX). Indiferent de natura lor, ele reprezintă una din cauzele cele mai importante de diateză hemoragică, revenindu-le o pondere de 25% din totalul sindroamelor hemoragice. Anomaliile constituționale sunt rare (1/10 000-1/20 000), tulburările secundare dobândite cunoscând o incidență semnificativ mai mare. Simptomatologia clinică, dependentă de gradul deficitului, este asemănătoare în diferitele tipuri de defecte de coagulare (tabelul 13.L), explorarea hemostazei fiind singura în măsură să precizeze natura deficitului și prin aceasta să orienteze conduita terapeutică.

TABELUL 13.XLIX

CAUZELE COAGULOPATIILOR

I. Coagulopatii de producție

• congenitale prin deficit de factor izolat:

- a/hipo/dis- afibrinogenemie
- deficit de factor II - boală Biggs-Douglas
- deficit de factor V - parahemofilie Owren
- deficit de factor VII - boală Alexander
- deficit de factor VIII - hemofilie A
- deficit de fVW - boală von Willebrand
- deficit de factor IX - hemofilie B
- deficit de factor X - boală Hougie-Barrow
- deficit de factor XI - sindrom Rosenthal
- deficit de factor XII
- deficit de factor XIII
- deficit de prekalicreină
- deficit de HMWK

prin deficit congenitale multiple:

- deficit de f V + VIII
- deficit de f VII + VIII
- deficit de f VII + IX
- deficit de f II + VII + IX etc.

• dobândite

- hepatopatii severe (hepatită acută/cronică, ciroză hepatică, sindrom Reye, intoxicații)
- avitaminoză K
- hipotiroidism
- boli de collagen
- insuficiență renală

II. Coagulopatii de consum

- sindrom de coagulare intravasculară diseminată

TABELUL 13.L

CORELAȚIA DINTRE MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI CONCENTRAȚIA DE FACTOR VIII ÎN HEMOFILIE

Concentrație factor VIII	Temp de coagulare	Simptomatologie clinică	Formă clinică
mai mică de 1%	Prelungit	Hemoragii frecvente spontane și hemartroze aproximativ 1-2 sângerări/săptămână	Severă
1-4%	Variabil	Hemoragii rar spontane, rar hemartroze, aproximativ 1 sângerare/lună	Medie
4-25%	Normal	Hemoragii posttraumatice, postchirurgicale	Ușoară

Sindroame hemoragice prin deficit de producție de factori de coagulare

• Hemofilia A

Definiție. Hemofilia A se definește ca o stare patologică congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a globulinei antihemofilice A (f VIII).

Epidemiologie. Prezența ei este de 13-18/100 000 nașteri de sex masculin, raportul hemofilie A/hemofilie B fiind de 4/1; aproximativ 30-40% din îmbolnăviri sunt forme severe.

Etiopatogenie. Are la bază fie deficitul de sinteză a globulinei antihemofilice A (hemofilia A-), fie sinteza unei globuline antihemofilice A inactive (hemofilia A+). Gena factorului VIII, o genă mare (200 kb), ce ocupă 0,1% din cromozomul X, a fost identificată și clonată de Gitschier și Toole, în 1984. La ora actuală, în marea majoritate a cazurilor investigate, s-au putut evidenția anomaliile (inversii, deleții, mutații punctiforme etc.) ce stau la baza hemofiliei A+ (5% din cazuri) sau A- (95% din cazuri). Deficitul de f VIII generat este responsabil de defecțiunea activității tenazice intrinseci și protrombinazice, responsabilă de hipocoagulabilitate.

Tablou clinic. Hemofilia A, deși afecțiune constituțională, se relevă rareori din perioada neonatală; în marea majoritate a cazurilor, diagnosticul se precizează la vârsta de 1-5 ani, 20-30% fiind recunoscute abia la vârsta de adult. Din cazurile de hemofilie A cu manifestări evidente în copilărie, accidentele hemoragice apar în 6% din cazuri în perioada neonatală, în 22% din cazuri la sugar, în 32% la vârsta de 1-2 ani și în restul de 40%, după

această limită de vârstă. În mod paradoxal, accidentul hemoragic lipsește la detașarea cordonului ombilical, foarte bogat în tromboplastină tisulară, fiind însă revelator cu prilejul circumciziei; cefalhematomul poate fi sugestiv la nou-născutul cu antecedente familiale pozitive. Simptomatologia clinică se caracterizează prin:

- caracter provocat al hemoragiilor, uneori determinat de traumatisme minore nesesizate sau de injecții, punctii etc.;

- aparență de „hemoragie spontană” la cei care au o concentrație de f VIII <3%;

- durată prelungită a sângerărilor exteriorizate, fără tendință spontană de oprire;

- sediu frecvent profund al hemoragiei, intracavitar, intratisular sau intravisceral;

- absența leziunilor peteșiale.

Semnele clinice se pot grupa în:

- nespecifice, survenite posttraumatic, evidențiate prin echimoze și hematoame cutanate, subcutanate și musculare și

- specifice bolii, constând din manifestări ce semnifică un prognostic vital imediat sever, prin sediul hemoragiei [hematoame perilaringiene, ale planșului bucal sau limbii, orbitare, intracraniene (fig. 13.14) sau de mușchi psoas] ori prin consecințele volumice (sângerări exteriorizate, incoercibile) și din manifestări ce influențează prognosticul funcțional ulterior (hematoame compresive pe nervi sau pe pachete vasculare, hemartroze inițial rezolutive, apoi anchilozante și deformante, hemoragii cerebromeningiene, hematoame intraoculare sau la nivelul urechii interne).

Manifestările hemoragice cele mai frecvente ale bolii sunt:

- sângerările „deschise” (la 50% dintre bolnavi) din plăgi bucale, plăgi cutanate contuze sau tăiate, epistaxis;

- hemartroza, manifestarea caracteristică, prezentă la 90% din bolnavi în condițiile unui istoric natural, cu sediu predominant la nivelul articulațiilor mari: genunchi (82%), maleolă (75%), coate (56%), articulația pumnului (11%), a șoldului (10%) și a umărului (9%); ea este în 50% din cazuri de gravitate minoră, în 30% medie și în 20% din cazuri severă;

- hematoamele musculare superficiale (mușchi fesieri, deltoizi, pectorali) și profunde (mușchi psoas, iliac), survenite cu frecvență de 10-15%.

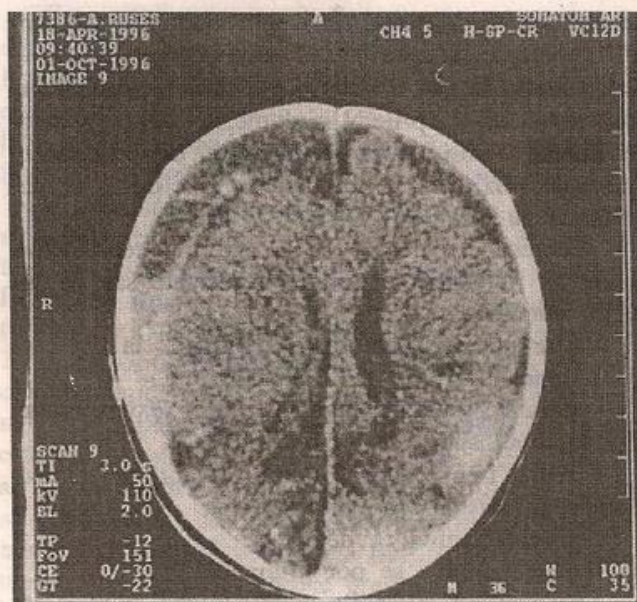


Fig. 13.14 - Hemofilie A. Tomografie computerizată cerebrală la un sugar în vârstă de 8 luni cu hemofilie A, care prezintă convulsii recurente și „cecitare”. Se observă hematom subdural bilateral cu efect de masă și hemoragie intraparenchimatoasă. Evoluție favorabilă după evacuarea hematomului subdural în clinica de Neurochirurgie I București (Prof. A. V. Ciurea). Înaintea intervenției chirurgicale a primit două doze de 60 U.I/kg de factor VIII, administrate la interval de 12 ore. Revăzut după 6 luni și 1 an de la intervenție, bolnavul nu a mai repetat convulsiile, vede bine, este perfect dezvoltat psihomotor. (Colecția IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Explorări. *Tabloul biologic* evidențiază următoarele: timpul de coagulare în eprubetă, timpul Howell și testul de toleranță la heparină variabil, în funcție de concentrația de factor VIII; acestea se prelungesc doar în condițiile scăderii factorului VIII la 1%-5% și nu dețin calitatea necesară spre a constitui teste screening pentru hemofilia A; timpul de consum al protrombinei, mult mai sensibil, este scurtat la cifre sub 20-15"; timpul parțial de tromboplastină și timpul parțial de tromboplastină activată sunt ușor prelungiți în situația scăderii concentrației factorului VIII sub 50% și semnificativ modificați în condițiile unei concentrații sub 20%; testul de generare a tromboplastinei Biggs-Douglas, cu reactiv plasmatic, este alterat, fiind în măsură să detecteze chiar defecțiunile ușoare și, în același timp, să evalueze ponderea deficitului, prin exprimarea procentuală a activității coagulante a facto-

rului VIII al bolnavului, față de activitatea factorului VIII normal. În 10-15% din cazuri, în dependență de genotipul bolii, se evidențiază anticoagulante circulante anti-factor VIII.

Examenul radiologic scheletal relevă, în formele de artropatie cronică, imagini caracteristice, succesiv instalate: osteoporoza, pensarea și neregularitatea suprafețelor articulare, hipertrofia epifizară și geodele osoase, până la distrucția articulară totală. Încercările de stadializare a anomaliilor radiologice au în vedere o mai bună evaluare a severității lezionale și o mai riguroasă urmărire a evoluției.

Diagnostic. Este suspectat la un bolnav de sex masculin, ce sângerează excesiv fără a avea purpură; se confirmă prin dovedirea activității reduse a factorului VIII C. Concentrația de factor hotărăște și încadrarea în forma clinică de severitate. O problemă importantă de diagnostic pozitiv este și detectarea, imunologică și genetică, a purtătoarelor tari („carrier”), ele însele fiind asimptomatice, dar comportând riscul de a transmite boala feților de sex masculin. Pe baza aceluiași metode se poate stabili și diagnosticul prenatal al bolii.

Diagnosticul diferențial se impune cu alte coagulopatii, ce prezintă un tablou clinic identic sau asemănător, dar comportă anomalii biologice specifice.

Tratament. Obiectivul în viziunea Federației Internaționale de Hemofilie îl reprezintă prelungirea vieții, minimalizarea disabilităților, cu asigurarea confortului social, fizic și a dezvoltării întregului potențial creator al bolnavului.

Tratamentul se bazează în principal pe substituția factorului deficient, substituție ce trebuie să aibă în vedere capacitatea corectoare a factorului în funcție de distribuția sa (la administrarea de 1 U. f VIII/kg - creștere cu 1,5-2 U.I./100 ml, și de 1 U. f IX/kg corp - creștere de 1 U.I./100 ml) și de timpul său de înjumătățire (8-12 ore pentru f VIII, 18-24 ore pentru f IX). Condiția eficienței sale este precocitatea administrării (înainte de apariția artropatiei sechelare, respectiv cât mai rapid după începerea unei sângerări). De aici derivă oportunitatea profilaxiei (3 x 20-30 U.I./kg săptămână) (tabelul 13.LI), respectiv a terapiei la domiciliu („home therapy”).

Securitatea volemică și biologică este asigurată de preparatele concentrate de factor VIII derivate din plasmă, dublu inactivate viral, ca și de preparatele recombinante. Conduita în ceea ce privește do-

TABELUL 13.LI

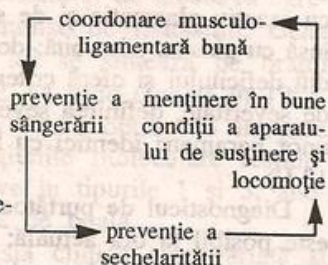
INDICAȚIILE ȘI EFECTELE PROFILAXIEI CU CONCENTRATE DE FACTOR VIII ÎN HEMOFILIA A

Profilaxie continuă

- copil >1-2 ani
- copil cu sinovită cronică

Profilaxie discontinuă

- efort fizic deosebit
- stres psihic
- terapie de recuperare fizică
- intervenții sângerânde (stomatologice, ORL, ortopedice, chirurgicale)



zajul, ritmul și durata de tratament sunt dependente de gravitatea hemoragiei (tabelul 13.LII). Desamino-vasopresina (DDAVP) (0,4 μg/kg) și antifibrinoliticele EAC (100-300 ml/kg/zi) sau acidul tranexamic (10-30 mg/kg/zi) sunt bune adjuvante, DDAVP pentru sângerările minore și micile intervenții chirurgicale, antifibrinoliticele pentru hemoragiile din sfera cavității bucale. Activitatea fizică adaptată capacităților locomotorii este deopotrivă măsură preventivă și recuperatorie pentru sechelaritatea articulară.

TABELUL 13.LII

GHID DE TRATAMENT SUBSTITUTIV ÎN HEMOFILIE (FEDERAȚIA INTERNAȚIONALĂ DE HEMOFILIE)

Tip de sângerare	Hemofilia A		Hemofilia B	
	nivel dorit	doză U.I./kg	nivel dorit	doză U.I./kg
epistaxis, hemoragie articulară inițială, hematoma subcutanat, hematurie, sângerare dentară neresponsivă la EAC	30-40%	15-20	20-30%	20-30
sângerări musculare	40-60%	20-30	40-60%	40-60
ileopsoas - inițial	80-100%	40-50	60-80%	60-80
- menținere	30-60%	15-30	30-60%	30-60
SNC/cap - inițial	80-100%	40-60	60-80%	60-80
- menținere	50%	25	30%	30
faringe/gât - inițial	80-100%	40-50	60-80%	60-80
- menținere	50%	25	30%	30
gastrointestinal - inițial	50-80%	25-40	40%	40
- menținere	40%	20	30%	30
ochi	80-100%	40-50	60-80%	60-80
dilacerare profundă	50%	25	40%	40
chirurgie - inițial	80-100%	40-50	60-80%	60-80
- menținere	50%	25	30%	30
extracție dentară	50-80%	25-	40-60%	40-60
herniotomie		40%		

Abordarea pluridisciplinară („comprehensive care“) a bolnavului, cu cooperarea hematologului clinician cu ortopedul, fizioterapeutul, stomatologul, psihologul, geneticianul, asistentul social și recuperator, este o absolută necesitate.

Formele complicate cu inhibitori necesită pentru controlul sângerării o terapie cu concentrate activate de complex protrombinic, f VIII porcin sau f VIIa; rezolvarea statusului cu inhibitori se vizează prin tratamentele lungi și costisitoare de inducere a toleranței imune, cu asociere de doze mari de f VIII, IGIV, imunosupresive sau imunoabsorbție.

Evoluție și prognostic. Sub tratamentul corect, în condițiile unei asistențe substitutive profilactice continue sau cel puțin discontinue, speranța de viață și calitatea vieții hemofilicilor s-au ameliorat mult, riscul de deces prin hemoragie cerebrală, hemoragie internă (hepatică, splenică), șoc hemoragic reducându-se la sub 3% din totalul bolnavilor. Durata medie de viață a crescut la 57 ani, deteriorându-se în ultimul deceniu ca urmare a infecției cu HIV și a hepatitei C. Complicațiilor bolii: hemi-/paraplegie, paralizie de nervi cranieni, neuropatie periferică, chisturi osoase etc., tot mai rare, li se adaugă complicațiile terapiei: izoimunizarea cu apariția inhibitorilor de factor VIII sau trombocitopenie izoimună, precum mai ales infecțiile virale (hepatită A, B, C și D, HIV, parvovirus). Sechelaritatea articulară, handicapantă din punct de vedere locomotor, este factorul ce afectează în cea mai mare măsură calitatea vieții acestor bolnavi. Ei i se asociază hepatopatia cronică cu evoluție cirogenă în >15% din cazuri, cu risc sporit de hepatocarcinom. La ora actuală copleşte, deopotrivă pe bolnavi, ca și pe medici, accidentul infecției HIV legat de tratamentul cu concentrate de factor VIII utilizate anterior anilor 1983-1984, copleşitor prin frecvența mare (peste 50% din cazuri), ca și frecvența mare a infecției cu VHC (>80% din bolnavi). De aceea, la ora actuală nu mai este acceptabilă utilizarea spre tratament a unor preparate neinactivate viral (crioprecipitat, plasmă congenitală proaspătă). Vigilența este majoră pentru infecțiile amintite, dar și pentru altele, încă insuficient cunoscute (prioni etc.). De aici derivă și atitudinea actuală de înlocuire a produșilor derivați din sânge cu cei recombinanți, obținuți prin inginerie genetică (f VIIIr, f IXr, f VIIr ș.a.).

În aceste condiții, de riscuri numeroase, unele chiar imprevizibile, sfatul genetic și de planning

familial, bazat pe diagnosticul de „carrier“ și cel intrauterin al bolii trebuie să devină operant; de asemenea, eforturile de cercetare pentru asigurarea vindecării se impun a fi susținute. Este îmbucurătoare opinia celor ce lucrează în acest domeniu, conform căreia terapia genică nu mai este o iluzie, ci o speranță ce se va traduce în realitate în cel mult 3-5 ani.

• Hemofilia B

Definiție. Hemofilia B este o afecțiune congenitală rară (0,5-1/100 000), transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX (f IX); ponderea ei în cadrul sindroamelor hemoragice de tip hemofilic este de 15-20%.

Etiopatogenie. Anomalia biologică definitorie a afecțiunii este scăderea f IX funcțional, realizată fie prin absența sintezei (variante CRM⁻, produsă prin lipsa antigenului de f IX și a activității procoagulante de f IX), fie prin sinteza unui f IX anormal (variante CRM⁺, caracterizată prin prezența antigenului de f IX, dar cu alterarea activității sale procoagulante). La acestea se adaugă variantele moleculare: B_m (cu particularitatea de prelungire a timpului Quick efectuat cu tromboplastină bovină), B_{Leiden}, B_{Chapel Hill} etc. Hemofilia B este genetic determinată, fiind controlată de o genă situată pe cromozomul X, ea deținând, în consecință, aceleași particularități genetice cu hemofilia A. Gena f IX a fost identificată pe brațul lung al cromozomului X (banda Xa 27,3), la ora actuală fiind realizată și clonarea sa. Studiile moderne de biologie moleculară au putut, în aceste condiții, preciza defecțiunile structurale genice responsabile de boală, dovedind că delețiile și inserțiile mari stau la baza formelor severe, cele mici, ca și mutațiile punctiforme determinând formele medii și ușoare de boală.

Indiferent de tipul de defecțiune în funcție de comportamentul antigenic al f IX (hemofilia B⁻, B⁺ sau B^R), funcția f IX este deficitară, repercutându-se pe sistemul tenazic intrinsec, reflectat în cascada în deficitul de fibrinoformare.

Tablou clinic. Expresia clinică este asemănătoare, greu de deosebit de cea a hemofiliei A, diferențele fiind de ordin gradual, în sensul unei proporții mai mari (peste 50% din cazuri) de forme clinice atenuate, cu expresivitate fenotipică minoră.

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe dovedirea deficienței de f IX într-un tablou clinic și biologic de hemofilie; aceasta se face cu testul de tromboplastinogeneză, care prezintă alterare a testului global și seric, sau prin corecția consumului de protrombină cu reactiv plasmatic și de ser învechit, fără corecție însă cu plasma adsorbită; dozarea f IX cuantifică gradul deficitului și oferă criteriul de încadrare în formă de severitate, definirea severității făcându-se pe baza unor parametri identici cu hemofilia A (vezi tabelul 13.L).

Diagnosticul de purtătoare a tarei de hemofilie B este posibil la ora actuală; heterozigotele prezintă o scădere concordantă a activității procoagulante și a nivelului antigenic la cifre de 20-60% din activitatea normală; în cazul hemofiliei de tip B⁺, cu factor IX de tip B_m, se notează existența unui exces antigenic.

Diagnostic diferențial: se întreprinde cu toate coagulopatiile ce prezintă un tablou clinic hemofiloid, argumentele de diferențiere fiind, în exclusivitate, cele de ordin biologic.

Tratament. Terapia respectă aceleași obiective și principii ca în hemofilia A. În tratamentul curativ, posologia și durata de administrare se evaluează în funcție de severitatea hemoragiei (tabelul 13.LII). Medicamentele antifibrinolitice (EAC, acid tranexamic, Trasylol) par să fie chiar mai eficiente decât în hemofilia A. DDAVP-ul este inoperant.

Evoluție și prognostic. Sunt similare hemofiliei A, fiind strict dependente de gravitatea bolii.

• Boala von Willebrand

Definiție. Boala von Willebrand este o afecțiune congenitală transmisă autozomal dominant sau recesiv, cu expresivitate variată a genei, caracterizată printr-o anomalie hemostatică complexă, constând din reducerea activității coagulante a factorului VIII, prelungirea timpului de sângerare, reducerea adeziunii trombocitare și a agregabilității induse de ristocetin.

Epidemiologie. Incidența bolii, fără a fi stabilită cu exactitate, se evaluează la 1/3 000-1/5 000 (1-2% din populație), revenindu-i frecvența cea mai mare în rândul coagulopatiilor genetice; este mai răspândită în nordul Europei, fără a deține însă preferință rasială sau etnică.

Etiopatogenie. La originea afecțiunii stă o anomalie a complexului macromolecular de factor von Willebrand (fvW), responsabilă de concomitența deteriorare a activității coagulante a acestuia, de perturbarea adeziunii trombocitare și de afectarea agregabilității trombocitare induse de ristocetin. Gena responsabilă de sinteza lui se situează pe brațul scurt al cromozomului 12, ea fiind clonată în 1985. De la clonarea genei fvW s-a obținut o imagine mai clară privind defecțiunile moleculare responsabile: anomalii cantitative în tipurile 1 și 3, anomalii calitative în tipul 2 de boală.

Tablou clinic. Expresia clinică este variată și asociază sângerările cutaneomucoase (echimoze, hematoame, epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive, menometroragii, excepțional peteșii) cu hemoragiile profunde tisulare; primele însă predomină în mod evident, hemartrozele fiind rare. Hemoragia postoperatorie poate fi de maximă gravitate.

Explorări. Tabloul biologic se caracterizează prin deficitul activității coagulante a factorului VIII, însă mai atenuat decât în hemofilie (concentrația de f VIII: C cuprinsă între 1 și 5%; alteori și mai mare), ceea ce determină imaginea biologică a unei forme ușoare sau medii de hemofilie A; în formele tipice este scăzut, pe lângă f VIII: C și f VIII: A (uneori chiar mai intens). La acestea se asociază, ca expresie a deficitului fvW, prelungirea timpului de sângerare (mai ales prin tehnica Ivy), alterarea, facultativă și corectabilă cu crio-precipitat, a adeziunii trombocitare la sticlă și deteriorarea patognomonică a agregabilității trombocitare induse de ristocetin. Numărul de trombocite, ca și rețracția cheagului, disponibilitatea de F3p (factorul 3 plachetar) și agregarea prin collagen, ADP și epinefrină sunt normale.

Forme clinice. În funcție de expresivitatea ei, boala von Willebrand se diferențiază în:

- forma severă (homozigot-like), cu manifestări hemoragice și gravitate similare cu cele din hemofilia A;
- forma comună (clasică, heterozigotă), cu semne mai ușoare, predominând sângerările cutaneomucoase posttraumatice, cele postoperatorii putând fi severe; hemartrozele nu apar decât la 15-18% din cazuri;
- forma frustă, evidențiată doar cu prilejul intervențiilor sângerânde (extracții dentare, amigdalectomie, intervenții chirurgicale) sau al traumatismelor majore.

În funcție de substratul molecular se deosebesc 3 tipuri, cu comportament biologic diferit (tabelul 13.LIII).

Diagnostic. Este relevat de tabloul hemofiloid al bolii, examenele de laborator fiind singurele în măsură să confirme boala și să o diferențieze de coagulopatiile cu simptomatologie asemănătoare. Particularitatea ei biologică constă din asocierea la hipocoagulare a timpului de sângerare prelungit, constelație relativ rar întâlnită în practică. Diferențierea trebuie făcută atât de purpore, cât și de coagulopatii.

Diagnostic diferențial: vizează toate diatezele hemoragice, deținând elemente comune atât cu purporele (hemoragii predominant cutaneomucoase, alungirea timpului de sângerare), cât și cu coagulopatiile (hemoragii tisulare intracavitare, alungirea a timpului de coagulare).

Tratament. Terapia se conduce după aceleași obiective și principii ca în hemofilia A, având comune cu aceasta și mijloacele terapeutice substitutive transfuzionale. Preparatul de factor VIII (sânge proaspăt, plasmă proaspătă, plasmă antihemofilică, crio-precipitat, concentrat de factor VIII îmbogățit cu fvW) sunt în măsură să corijeze în mod prelungit (3-5 zile) deficitul de coagulare și să amelioreze tranzitoriu (câteva ore) disfuncțiile trombocitare. De remarcat că nu sunt operante toate concentratele de f VIII, ci doar acelea care au în conținutul lor fvW (de exemplu, Haemate). Particularitățile schemei terapeutice țin, pe de o parte, de eficiența corectivă crescută, iar, pe de altă parte, de durata mai lungă a eficacității procoagulante a preparatelor de sânge; în consecință, ritmul de substituție este de o perfuzie la 24-48 ore interval; din aceleași motive, profilaxia preoperatorie transfuzională se începe cu 24 ore înainte de intervenție. Medicația antifibrinolitica (EAC, acid tranexamic) este deosebit de utilă în menometroragii; 1-desamino-8D-arginina (DDAVP-desmopresin), eficientă în creșterea activității coagulante a factorului VIII, prezintă în tipul IIB de boală von Willebrand riscul inducerii unor agregate trombocitare și al trombocitopeniei (se recomandă evitarea sa în acest tip de boală) (tabelele 13.LIV, 13.LV).

Evoluție și prognostic. Sunt mai favorabile decât în hemofilie. O complicație severă interesând aproape în exclusivitate tipul 3 este apariția alloanticorpilor, chiar a reacțiilor anafilactice, situație în care contro-

TABELUL 13.LIII

CONSTELAȚIA BIOLOGICĂ CARACTERISTICĂ BOLII VON WILLEBRAND

Tip	Ere-ditate	Timp de sângere	VIII:C	f vW:Ag	RiCof/CBA	RIPA	Multimeri în plasmă	Multimeri în trombocite	Defecțiune	Frecvență	Simp-tomatologie	Trombo-citopenie↓
1	AD	↑/N	↓	↓	↓	N/↓	prezenți	1. platelet-normal 2. platelet-low 3. platelet-discordant	cantitativă	68-70%	ușoară	
2A	AD/AR	↑	↓/N	N/↓	↓	↓/N	deficite de multimeri mari/medii	prezenți	deficit funcțional dependent de trombocit		variabilă	
2B	AD/AR	↑	↓/N	↓/N	↓	↑↑	lipsește multimeri mari	prezenți	afinitate ↑ pentru GpIb trombocitar	15%		+
2M	AD	↑	↓/N	↓	↓	↓/N	1. prezenți 2. supra-normali 2M. Vicenza prezenți prezenți	prezenți	deficit funcțional dependent de trombocit	20%	variabilă	
2N	AR	N	↓↓	N/↓	N/↓	N		prezenți	afinitate scăzută pentru f VIII			
3	AR	↑↑	↓↓	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	cantitativă	2-5%	severă	

RiCof/CBA – ristocetin cofactor / collagen binding assay; RIPA – ristocetin induced platelet aggregation.

TABELUL 13.LIV

TRATAMENTUL DIFERITELOR TIPURI ȘI SUBTIPURI DE BOALĂ VON WILLEBRAND

Tip	Tratament de elecție	Tratament alternativ sau adjunctiv
1	desmopresin	antifibrinolitice estrogeni
2 A	concentrat de f VIII -fvW	
2 B	concentrat de f VIII -fvW	
2 M	concentrat de f VIII -fvW	
2 N	desmopresin	
3	concentrat de f VIII-fvW	desmopresin concentrat trombocitar
3 cu allo-anticorpi	f VIII recombinant	

lul sângerărilor nu se poate realiza decât cu f VIII recombinant.

• Deficite congenitale ale factorilor complexului protrombinic

Boala Alexander (deficitul de f VII), boala Hougie-Barrow (deficitul de f X), parahemofilia Owren (deficitul de f V) și boala Biggs-Douglas

TABELUL 13.LV

DOZAJUL CONCENTRATULUI DE f VIII-fvW LA PACIENȚII CU BOALA VON WILLEBRAND

Tip de sângere	Doză (U.L/kg)	Nr. de administrări	Interval	Obiectiv
chirurgie majoră	50	1/zi sau 1/2 zile	2-48h	f VIII > 50 U.L/dl până la vindecare completă
chirurgie mică	30	1/zi sau 1/2 zile	2-48h	f VIII > 90 U.L/dl până la vindecare completă
extracție dentară	20	1	–	f VIII > 30 U.L/dl pe o durată de minim 6 ore
sângerare post-traumatică sau spontană	20	1	–	–

(deficitul de f II) sunt afecțiuni foarte rare (0,02-0,05/100 000), ereditare, transmise autozomal recesiv; mutațiile responsabile sunt la ora actuală în mare parte cunoscute. Tabloul lor clinic este de tip hemofiloid, manifestările hemoragice apărând adesea în perioada neonatală (20-50% din cazurile de deficit de f X, f VII sau II). Examenle de laborator fără

a evidenția totdeauna o hipocoagulabilitate globală, precizează timp Quick prelungit cu indice de protrombină scăzut; timpul de consum de protrombină este scurtat în deficitul de f X și V. La dozare, concentrația factorului afectat este de 0-5% la homozigoți și 5-50% la heterozigoți. Tratamentul specific constă din substituția factorului deficient (plasma congelată, concentrat de complex protrombinic); în accidentul hemoragic sever al bolii Alexander se poate utiliza f VII activat recombinant. Eficiența biologică substitutivă este mai mare pentru factorii VII, X și II, la care 1 U. administrată crește concentrația plasmatică cu 2%, ritmul de perfuzie fiind de o administrare pe zi.

• Deficitele fibrinogenului

Afibrinogenemia este o afecțiune deosebit de rară (1/1000 000), ereditară, transmisă autozomal recesiv, definită prin scăderea concentrației de fibrinogen sub 5 mg/dl. Simptomatologia hemoragică de tip hemofilic debutată în 50-70% din cazuri la nou-născut se distinge prin paradoxala sa benignitate. Traumatismele severe și intervențiile operatorii sunt însă la fel de periculoase ca și la bolnavul hemofilic. Terapia constă din administrare de fibrinogen, vizându-se o concentrație de 50-100 mg/100 ml (1 mg/kg administrat asigură creșterea de 1 mg/100 ml concentrație plasmatică)¹.

Disfibrinogenemiile realizează un capitol heterogen de boală, parte din ele cu expresie hemoragică, parte cu tendință de tromboză sau tulburări de cicatrizare, parte asimptomatice. Abordarea terapeutică se orientează după forma clinică de boală.

Deficitul congenital de factor XIII, afecțiune ereditară autozomal recesivă, rareori X-linkată, se caracterizează printr-un tablou clinic hemoragic cu debut precoce (hemoragie ombilicală), comportând în ciuda evoluției ulterioare favorabile un risc permanent de hemoragie intracraniană

• Sindroame hemoragice prin deficit dobândit de producție de factori de coagulare

În practica clinică, în mod neîndoienic, predomină deficitele hemostatice dobândite. Ele se carac-

terizează prin: relevarea lor clinică obișnuit ca o a doua boală, în evoluția unor bolnavi cu istoric familial negativ în sensul unei diateze hemoragice; concomitența sau succesiunea dezordinii cu un eveniment patologic (hepatic, renal, boală de sistem) sau cu expunerea la medicamente sau toxice; deficiența asociată a mai multor factori de coagulare; caracter obișnuit mai atenuat al deficitului decât în coagulopatiile constituționale și reversibilitate la înlăturarea cauzei.

Capitolul cel mai important al dezordinii hemostatice dobândite, realizată prin interferarea cu producția de factori de coagulare, se referă desigur la dezordinile factorilor dependenți de vitamina K (factorii II, VII, IX și X). Biosinteza acestor factori este dependentă de integritatea funcțională a hepatocitului și de disponibilitatea de vitamina K, asigurată prin aport, absorbție și metabolizare adecvată. În termenii acestui dublu determinism, deficitul de factori dependenți de vitamina K (FDK) poate să apară în boala hemoragică a nou-născutului, ca expresie a unei „depresii fiziologice” a acestor factori, în patologia hepatică severă de diferite cauze, în deficitul de vitamină K, precum și în cursul tratamentului cu anticoagulante orale (tabelul 13.LVI).

TABELUL 13.LVI

CAUZELE DEFICIENȚEI DE FACTORI DE COAGULARE DEPENDENȚI DE VITAMINA K LA COPII

Prematuritate.

Cauze alimentare (conținutul în vitamină K a laptelui de vacă este de 6 μg/100 ml, al laptelui de mamă de 1,5 μg/100 ml). Colonizare bacteriană neadecvată:

- vărsături,
- diaree severă,
- sindrom de malabsorbție (boală celiacă, fibroză chistică atrezie biliară, stenoză gastrointestinală),
- antibioterapie.

Afecțiune hepatocelulară:

- acută (sindrom Reye, hepatită acută infecțioasă, hepatită toxică),
- cronică (ciroză, boala Wilson).

Boli colestatice

Tratament cu AVK (la copil sau la mamă).

AVK - antivitamină K.

Afecțiunile hepatice severe (hepatită acută fulminantă, hepatită cronică agresivă, ciroză, sindrom Reye) sunt în măsură să determine deficitul de FDK, întrucât celula hepatică reprezintă sediul lor exclusiv de sinteză. Deteriorarea funcțională hepato-

¹ În afara preparatelor de fibrinogen se mai pot utiliza sânge (fibrinogen 0,10-0,15 g%), crioprecipitat (fibrinogen 0,70 g%).

citară afectează, în ordinea cronologică determinată de sensibilitatea lor, în primul rând factorul VII, urmat de factorul II, apoi de factorul X. Atestarea naturii hepatocitare a deficitului (cu excluderea interferenței vitaminei K și a sindromului colestatic) se face prin testul Koller (administrarea intramusculară de 10 mg vitamina K timp de 3 zile), care nu evidențiază în această circumstanță modificarea semnificativă a timpului Quick (scădere mai mică de 15%). Scăderea indicelui de protrombină cu 40-50% are o semnificație nefavorabilă, sugerând iminența accidentului hemoragic. Asocierea la deficitul acestor factori a hipoproaccelerinemiei constituie o notă adițională peiorativă pentru gravitatea sindromului hepatopriv; semnificație asemănătoare au și hipofibrinogenemia și deficitul de factor XIII. Scăderea numărului de trombocite, excesul fibrinolizei și prezența de PDF sunt indicii ale unor complicații ale hepatopatiei (sindrom de CID, hiperfibrinoliză), nefiind direct corelabile cauzal cu insuficiența funcțională hepatocitară.

Disponibilitatea redusă a vitaminei K, realizată prin: rezerve scăzute, aport alimentar deficitar și prin absorbție neadecvată (absența acizilor biliari în intestin, absența florei intestinale, lezarea epiteliului absorbant enteral), este în măsură să realizeze deficit de FDK cu același spectru, instalarea deficienței factorilor realizându-se în aceeași ordine cronologică ca și în sindromul hepatopriv. În cadrul ei se diferențiază sindromul de deficit de factori II+VII+X (the two – seventeen syndrome) dependenți de vitamina K₁. Contextele ei clinice determinante sunt realizate de: boala hemoragică neonatală, stările carentiale, malabsorbția și sterilizarea florei intestinale prin antibioterapie. Particularitatea definitorie este reversibilitatea acestui deficit la administrarea de vitamina K pe cale intramusculară, timpul Quick scurtându-se cu mai mult de 15% (test Koller pozitiv); lipsa afectării factorului V îi este de asemenea caracteristică.

Tratamentul anticoagulant cu dicumarinice determină sinteza unor variante moleculare, care din punct de vedere antigenic sunt identice cu FDK normali, dar sunt inactive în procesul de coagulare, fiind lipsite de capacitatea de fixare a ionului de Ca. Aberația structurală realizată se interpretează prin intervenția tardivă a vitaminei K în sinteza factorilor de coagulare, și anume la nivelul secvenței terminale de legare a reziduului de acid gama-carboxiglutamic, un sistem de legare a calciului. Aceste proteine anormale, denumite PIVKA (protein induced

by vitamine K antagonists) sunt dezmembrate în: PIVKA II – moleculă anormală de f II, PIVKA IX – moleculă anormală de f IX, PIVKA X – moleculă anormală de f X, și PIVKA VII – moleculă anormală de f VII. Ordinea cronologică în care apar ele este determinată de depresia inițială a factorului VII, urmată apoi de aceea a f IX, a f X și în cele din urmă a f II, nivelul minim de FDK fiind atins în 5-10 zile de la inițierea tratamentului. Particularitatea deficitului de FDK prin administrarea de anticoagulante cumarinice este reversibilitatea la administrarea de vitamina K (p.o. sau i.v.), reversibilitate inițiată într-un interval de 6-12 ore; corecție mai rapidă se asigură prin tratament substitutiv transfuzional.

Sindroame hemoragice prin exces de consum de factori de coagulare

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID)

Definiție. Sindromul de CID se definește drept o deviație patologică dobândită a mecanismului hemostazei, caracterizată prin declanșarea intravasculară a procesului de coagulare, cu depunerea intravitală a fibrinei pe endoteliul vascular, ce prezintă potențialitatea obturării microcirculației.

Epidemiologie. Puține tulburări de hemostază au fost subiectul atâtor discuții controversate ca și CID; ele au vizat aspecte numeroase, de la definiție, fiziopatologie și până la abordarea terapeutică. De aceea, frecvența cu care este raportat diferă mult în funcție nu numai de vârsta și profilul de patologie al bolnavilor, ci și cu definiția biologică acceptată (CID tipică și atipică); cifrele oscilează între 0,7-3,2% în serviciile de neonatologie, cele de 17-24,8% chiar 47% din serviciile de terapie intensivă fiind în optica actuală mai degrabă dovada unor exagerări diagnostice.

Etiopatogenie. Sindromul de CID are la bază dezechilibrul coagulolitic al sângelui, în sensul exagerării posibilităților reacționale fiziologice ale hemostazei prin hipercoagulabilitate sau prin inhibiția capacității fibrinolitice spontane. El nu constituie o boală de sine stătătoare, ci o stare fiziopatologică comună pentru o mare varietate de boli. În această optică, sindromul de CID este un „sindrom adițional sau de însoțire” a variatelor stări de boală (tabelul 13.LVII) sau „un mecanism intermediar” (tabelul 13.LVIII), indus de acțiunea unor factori patologici

complecși, la rândul său sindromul de CID generând leziuni particulare, ce întrețin și agravează procesul patologic inițial.

TABELUL 13.LVII

CAUZELE SINDROMULUI DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Sindroame cu răspuns inflamator sistemic (systemic inflammatory response syndrome – SIRS)

- infecții bacteriene (meningococ, Haemophilus, Salmonella, streptococ B, pneumococ)
- infecții virale (varicelă, rușeolă, paramixovirusuri, herpes, arbovirus, CMV)
- alte infecții – malarie, micoze sistemice, rickettsioze
- boli neinfecțioase (șoc anafilactic)

Sindrom de injurie tisulară și eliberare de procoagulanți în circulație

- traumatism craniocerebral
- fracturi multiple
- intervenții chirurgicale majore, transplant de organe
- hemolize acute
- leucemie promielocitară și mieloblastică
- sindrom de strivire
- arsuri

Sindrom asfictic

- hipertermie malignă
- carcinomatoze metastazate
- pancreatită acută

Mușcături de insecte, șerpi

Patologie microangiopatică

- colagenoze cu implicare vasculitică
- purpură trombocitopenică trombocică
- sindrom hemolitic-uremic
- hemangiom gigant Kasabach-Merritt
- sindrom Kawasaki

Agresiune fizică/chimică majoră

- embolie grăsoasă
- electrocutare
- accidente medicamentoase (moldamin, săruri de bismut ș.a.)

Diverse: șoc, acidoză, hipoxie, circulație extracorporală, greșelile vasculare

TABELUL 13.LVIII

MECANISME MEDIATOARE DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

- hipercoagulabilitate
- hipofibrinoliză (imaturitate, deficit al activatorilor PA, exces al inhibitorilor – PAI)
- tulburare a clearance-ului SRE
- citokine și mediatori enzimatici: TNF, IL-1, IL-6, elastază, cathepsină G, radicali azizi
- molecule de adeziune: ICAM (intercellular cell adhesion molecules), VCAM (vascular cell adhesion molecules), ELAM (endothelial leukocyte cell adhesion molecules), P selectină etc.
- deficit al inhibitorilor coagulării: AT III, proteina C, proteina S, inhibitori ai căii factorului tisular

PA – activatori de plasminogen. PAI – inhibitori ai activatorilor de plasminogen

Fiziopatologie. Dinamica fenomenelor patologice din sindromul de CID, înlănțuirea și succesiunea lor este deosebit de complexă. Abordarea ei sistematică, cu tot riscul simplificării și schematizării unui proces complex în plină desfășurare, permite deosebirea a trei secvențe majore: hipercoagulabilitate reală, hipocoagulabilitate prin consum, mascând o hipercoagulabilitate potențială și hipercoagulabilitatea prin fibrinoliză reacțională.

Tablou clinic. Fizionomia clinică a sindromului de CID este polimorfă, de la forme inaparente până la forme cu manifestări trombohemoragice deosebit de grave. În funcție de cronologia apariției lor, manifestările clinice se eșalonează în: manifestări imediate (șocul, sindromul hemoragic și anemia hemolitică microangiopatică) și manifestări tardive, consecințe la distanță ale procesului de tromboză intravasculară sau ale polimerizării extravasculare a monomerilor de fibrină. Șocul, deși adesea inițiator al sindromului de CID, poate fi și corolarul clinic de bază al acestei stări patologice. Insuficiența multi-organă („multiorgan failure” – MOF) este o trăsătură clinică caracteristică. Sindromul hemoragic este inconstant, uneori minor. El este prezent la 50-74% din cei cu diagnosticul biologic de sindrom de CID. Manifestările lui clinice se concretizează, în ordinea frecvenței, în: hemoragii digestive, hemoragii la locul de injecție, purpură cutaneomucoasă, pneumoragie, hemoragie meningiană, urinară sau la nivelul diferitelor seroase. Manifestările trombohemoragice la nivelul pulpei degetelor, al pavilioanelor urechilor, al piramidei nazale sunt tipice.

Ca expresie tardivă sunt notate: enterocolita ulcerohemoragică, plămânul de șoc, necroza corticală renală etc.

Tablou biologic. Manifestările tipice definitorii pentru CID acut sunt cele ce caracterizează etapa coagulopatiei de consum ± hiperfibrinoliză reacțională (tabelul 13.LIX). În constelația foarte variată și adesea nespecifică, semnificație diagnostică indubitabilă o au parametrii ce dovedesc activarea in vivo a coagulării: fragmentele de protrombină F 1+2, complexe trombină-antitrombină (TAT) și fibrinomonomerele (FM). În sindromul de CID acut constelația biologică diferă în funcție de stadiul clinicoevolutiv al bolii (tabelul 13.LX).

Diagnostic. Este sugerat de asocierea paradoxală a manifestărilor hemoragice cu cele microtrombotice apărute în contextul unei afecțiuni primare se-

TABELUL 13.LIX

CRITERII DE DIAGNOSTIC DE LABORATOR ÎN COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

- Criterii minime: TPTA > 1,5 x N
 timp de tromboplastină < 50%
 timp de trombină > 21 secunde
 fibrinogen < 100 mg/dl
 trombocite < 100000/μl
 AT III < 60%
- Criterii adiționale: timp de reptilază > 21 secunde
 factor V < 50%
 monomeri de fibrină > 25 μg/mg
 D-Dimer > 600 μg/ml
 PDF/PDFi > 15 μg/ml
- Criterii opționale: fragmente de protrombină F1+F2 prezente
 complexe trombină-antitrombină (TAT) prezente
 plasminogen ↓
 α₂-antiplasmină ↑
 complexe plasmină α₂-antiplasmină prezente

TABELUL 13.LX

CRITERII DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL SINDROMULUI DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Teste de investigație	Sindrom de CID	Coagulopatie de producție (afecțiune hepatică)	Hiperfibrinoliză primară
Nr.de trombo-cite/mm ³	scăzut	normal	normal
Fibrinogenemie	scăzută	normală	scăzută
Timp Quick	alungit	alungit	normal sau alungit
Factor V	scăzut	scăzut	scăzut
Factor VIII	scăzut	normal	normal sau scăzut
Timp de trombină	alungit	alungit	alungit
Liza euglobinelor	normală sau ușor scăzută	normală	foarte accelerată
PDF/PDFi	crescută	normală	crescută

PDF – produși de degradare a fibrinogenului. PDFi = produși de degradare a fibrinei.

vere, obișnuit însoțită de stare de șoc. Confirmarea o realizează examenele biologice. De remarcat caracterul frecvent atipic al constelației biologice (CID subacută și cronică), situație în care doar markerii de activare dețin valoare diagnostică.

Diagnostic diferențial: se efectuează cu alte dezordini hemoragice realizate prin: fibrinoliză acută (rară în practică), coagulopatie prin insuficiență hepatică sau trombocitopenie infecțioasă.

Tratament. În terapia sindromului de CID constituit, obiectivul trebuie să aibă în vedere înlăturarea afecțiunii cauzale, blocarea fibrinoformării și liza trombilor constituiți, precum și restabilirea cât

mai rapidă a deficitului factorilor de coagulare. Tratamentului etiopatogenic i se asociază măsurile terapeutice specifice: heparina, substituția hematologică (plasmă proaspătă, concentrat de complex protrombinic, fibrinogen, trombocite, AT III, proteină C) ± medicația profibrinolitice (urokinază, streptokinază). Indicațiile lor de utilizare sunt dependente de forma clinică de boală (tabelul 13.LXI). Se fac eforturi de cercetare pentru găsirea de noi mijloace terapeutice mai eficiente. Menționăm: inhibitorii de proteaze, antagoniștii de receptori (anti-IL-1), anticorpii monoclonali anti-TNF, anti-f VII/f VIIa, anti-FT, anticorpii blocați de IL-1, IL-6, IL-8 și TNF, pentoxifilina, hirudina etc.

Evoluție și prognostic. Sunt severe. În ciuda arsenalului terapeutic discutat, sindromul de CID rămâne o stare patologică de gravitate particulară cu mortalitatea de 26%, 75% a nou-născuților și sugărilor afectați de această stare patologică.

Sindroame hemoragice prin anticoagulante circulante

Excesul de anticoagulante se poate realiza mai rar prin creșterea concentrației anticoagulantelor fiziologice (antitrombina III, α₂-macroglobulina, inhibitor de C'-esterază) și mai frecvent prin apariția de anticoagulante circulante imunologice cu acțiune inhibitorie selectivă asupra unui factor de coagulare (V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, vW etc.) sau acțiune inhibitorie mai largă (antitromboplastine, antitrombine etc.).

Etiopatogenie. Contextul lor de apariție (tabelul 13.LXII) este foarte variat.

Tablou clinic. Este heterogen. În general însă, ele imită tabloul clinic al deficitului congenital sever corespunzător factorului antagonizat; în majoritatea cazurilor, manifestările hemoragice se asociază tabloului clinic al afecțiunilor responsabile de apariția anticoagulantelor.

Tratament etiologic. Se adresează combaterii bolii de fond. Abordarea excesului anticoagulantelor se diferențiază în funcție de severitatea deficitului hemostatic. Ea are în vedere controlul sângerărilor (concentrate activate de complex protrombinic, f VII activat) și supresia producției de anticorpi prin: corticoterapie, IGIV, imunosupresive (ciclofosamidă, 6-mercaptopurină, azatioprină), plasmafereză ± imunoabsorbție, exsanguinotransfuzie.

Evoluție. Este în general severă.

TABELUL 13.LXI

STRATEGIE DE TRATAMENT ÎN SINDROMUL DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Medicament	Valori critice	CID fără manifestări hemoragice și IRA	CID fără hemoragii severe, cu IRA	CID cu HA malignă, cu operație, cu sângerare severă (cerebrală, pericardică, paratraheală)	Observații
plasmă proaspătă congelată		5-10 ml/kg oră	± (în funcție de șoc)	± (în funcție de starea de șoc)	
heparină		50-75 U/kg în bolus, apoi 15-25 U/kg oră	± (în funcție de șoc)	–	sub control de PTTA (să crească la 1,5-2×)
trombocite	$<20 \times 10^9/l$	–	0,1 U/kg	$<50 \times 10^9/l$ - 0,1 U/kg	
PPSP	timp de trombo-plastină $<20\%$	–	50 mg/kg	50 mg/kg	
AT III	$<70\%$	70-100 U.I./kg	70-100 U.I./kg	70-100 U.I./kg	
proteina C				+	
aprotinină				15-20 000 KI/kg	în hiperfibrinoliză

IRA – insuficiență renală acută, HA – hipertensiune arterială, KI – unități inhibitorie ale kaliceinei.

TABELUL 13.LXII

CAUZELE PREZENȚEI ANTICOAGULANTELOR CIRCULANTE

- Cauze imunologice
 - izoimune – după tratament substitutiv (hemofilia A, hemofilia B, boala von Willebrand)
 - autoimune – lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, mielom, macroglobulinemie, leucemie limfatică cronică, policitemie ș.a.
 - imunologice medicamentoase – penicilină, clopromazină, izoniazidă etc.
- Cauze nonimunologice
 - hipertiroidie, amiloidoză, astm bronșic, dermatită herpetiformă, malformație congenitală de cord, glicogenoză
- Altele
 - spontane, idiopatice și post-partum

Sindroame hemoragice prin hiperfibrinoliză primară

Definiție. Hiperfibrinoliza este în mod obișnuit reacțională, secundară unei CID. Fibrinoliza primară este consecința dezechilibrului sistemului fibrinolitice, caracterizat prin eliberarea masivă de activator de plasminogen în circulație în condițiile deficitului sau epuizării activității antiplasmatice.

Etiopatogenie. Hiperfibrinoliza primară apare rar ca atare în patologia copilului, fiind corelată cu afecțiuni chirurgicale: intervenții laborioase pe plămâni, pancreas, hemangiomatoză extinsă, leucemie promielocitară, afecțiuni hepatice cronice, mușcătură de șarpe veninos etc.

Tablou clinic. Se caracterizează prin sângerări masive „în pânză”, cutaneomucoase și viscerale.

Examen biologic. Evidențiază scăderea fibrinogenului sanguin, precum și a factorilor plasmatici proteici: factorii V, VIII, IX și XIII, lizați nespecific de plasmă în exces.

Tratament. Vizează oprirea manifestărilor hemoragice prin abordarea lor conjugată cu: antifibrinolitice și măsuri substitutive pentru factorii deficitari. Acțiunea antifibrinolitice este realizată de acidul ε-aminocaproic (EAC) (0,100-0,400 g/kg/zi), acidul tranexamic (0,100-0,200 g/kg/zi), Trasylol (1 000 000 U.I./zi) sau aprotinină (4 400 U.I./kg). Tratamentul substitutiv se asigură cu: fibrinogen concentrat sau plasmă antihemofilică, vizându-se o concentrație de fibrinogen de >100 mg/dl. Ordinea cronologică a instituirii lor este: Trasylol sau aprotinină urmat la o oră de EAC, apoi la două ore de fibrinogen. În situația unei fibrinolize secundare, heparinoterapia trebuie să preceadă măsurile prezentate.

Evoluție și prognostic. Sunt foarte severe în formele acute, cu șanse totuși de ameliorare în condițiile unui tratament corect, din timp instituit.

Bibliografie

- LANZKOWSKY P.H.: Pediatric Hematology and Oncology. Ch. Livingstone, 1995.
 LEE C.A.: Clinical haematology. Bailliere-Tindall, London, 1996.
 LEE C., KESSLER C.M.: Haemophilia, Blackwell Science, London, 1998.

- LELLEYMAN Y., MANN I.: Paediatric Haematology. Ch. Livingstone, Edinburgh, 1992.
- MULLER G., BERGHAUS B.: Potzsch Hämostaseologie. Springer, Berlin, 1998.
- NATHAN & OSKI: Hematology of Infancy and Childhood. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1998.
- NILSSON I.M.: Haemophilia. Pharmacia, Stockholm, 1994.
- PRALLE H.: Hematologia. Medicina, Budapest, 1994.
- SPACTHE R.: Hämostase. Dade, Unterschleißheim, 1992.
- ȘERBAN M., GOLEA C., CUCURUZ M.: Curs de pediatrie. Edit. Brumar, Timișoara, 1998.
- TURCANU L., ȘERBAN M.: Hematologie pediatrică. Edit. CIMC, București, 1986.

D. Histiocitoza cu celule Langerhans (LCH)¹

Eugen Pascal Gofu

Histiocitoza este un termen general utilizat pentru a denumi boli ale sistemului reticuloendotelial. Celulele acestui sistem alcătuiesc sistemul fagocitar mononuclear și își au originea în promonocitele măduvei osoase. Din acești promotori iau naștere două linii celulare distincte, și anume o linie celulară cu rol de fagocitoză care include *monocitele periferice*, din care se formează și macrofagele tisulare (histiocyte), și o altă linie celulară alcătuită din *celule care prezintă antigenul*, o populație celulară dendritică care nu are rol în fagocitoză. Histiocitele Langerhans fac parte din această populație dendritică, sunt celule specializate, cu un nucleu palid, lobulat și neregulat, cu cromatina dispersată, nucleoli mici și citoplasmă eozinofilă. Nucleul celulei Langerhans este acoperit cu o membrană extrem de subțire care prezintă adâncituri (invaginații). Aceste celule fac parte din prima linie de apărare celulară de la nivelul tegumentelor. Caracterele lor histologice permit identificarea celulelor Langerhans la microscopie optică, dar acestea mai au și caracteristici specifice histochemice și imunologice. Toate celulele dendritice sunt pozitive pentru ATP-ază, iar în citoplasma acestora se găsește o proteină specifică sistemului nervos, denumită S100, precum și alfa-manozidază. Tehnicile de imunohistochimie identifică CD1a antigen, Ia antigen și HTA-1 antigen (human thymocyte antigen). Cea mai pregnantă caracteristică a celulelor Langerhans, demonstrabilă

la microscopie electronică, este un marker ultrastructural, denumit granule Birbeck, niște organele citoplasmice cu aspect tubular, având pereți pentalaminari și o formațiune terminală mai dilatată, făcându-se comparația cu o rachetă de tenis. Toate celulele sistemului dendritic dispun de granule Birbeck în citoplasmă. Proliferarea neoplazică (reactivă) a celulelor Langerhans conduce la afecțiunea care a primit denumirea recentă (1987) de histiocitoză cu celule Langerhans (LCH).

Etiologie. Considerată boală de etiologie necunoscută, histiocitoza X (denumire propusă de Lichtenstein în anul 1953), pare să aparțină domeniului bolilor imune sau postvirale. Toți autorii acceptă că este vorba de o proliferare a celulelor Langerhans, dar că această proliferare nu are caracterele unei proliferări neoplazice, deci boala nu este încadrată în rândul bolilor oncologice, cu tot prognosticul extrem de sever al formelor sistemice, multiorganice. Au fost însă identificate unele histiocyte clonale!

Ipoieza că LCH ar fi o afecțiune mediată de citokine eliberate în exces este amplu documentată. Citokinele sunt produse solubile secretate de limfocite și monocite, care reglează creșterea celulară și diferențierea celulelor hematopoietice prin legarea de receptori specifici. Activitatea citokinelor reglează astfel diferențierea celulară, proliferarea, fagocitoza. Celulele din LCH au un comportament aberant, neexplicat, ca și cum ar fi vorba de o activitate exagerată a citokinelor sau o pierdere de sub control a acestui proces. Citokinele cele mai implicate sunt factorul de necroză tumorală (TNF alfa) și factorul stimulator de creștere al coloniilor.

Teoria unei boli virale este evocată, deoarece se știe că sistemul celulelor mononucleare are rol în imunoreglare. Se pare că în LCH ar exista o subtilă activitate aberantă a sistemului imun, iar boala ar fi rezultatul unei infecții virale care ar declanșa proliferarea reactivă a celulelor Langerhans. Prin studii minuțioase s-a exclus intervenția unor virusuri reputate, cum sunt virusul HIV, adenovirusurile, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, parvovirusul, virusul herpetic (hominis) și virusul herpetic tip 6, ultimul fiind suspectat în unele studii de a avea rol patogen în LCH. Societatea Internațională a Histiocitelor a inițiat studii extinse asupra etiologiei și clasificării bolii, astfel că într-un viitor apropiat sunt de confirmat unele dintre aceste atractive ipoteze.

Tablou clinic. Este foarte diferit în funcție de vârsta bolnavului și numărul organelor afectate.

¹ LCH - Langerhans cell histiocytosis.

Boala se poate manifesta la un singur organ (sau sistem) sau poate cuprinde concomitent mai multe organe și sisteme determinând disfuncția acestora. Formele multisistemice, mai ales la vârstă mică, se însoțesc de manifestări generale ca febră, scădere în greutate, pierderea apetitului, apatie.

Leziunile osoase (80% din cazuri) pot fi unice sau multiple, asimptomatice (descoperite întâmplător la un examen radiologic) sau, dimpotrivă, pot fi foarte dureroase, însoțite sau nu de tumefacția părților moi. Ele sunt mai frecvente peste vârsta de 5 ani, mai ales la adolescenți. Cea mai frecventă localizare este la nivelul oaselor calotei craniene, dar și la alte oase „late” (coaste, vertebre), mandibulă sau maxilar (poate evolua cu căderea spontană a dinților definitivi). Afectarea vertebrelor conduce la vertebra plana (tasare), însoțită de durere locală, scolioză. Afectarea oaselor stâncii temporalului se manifestă cu otoree cronică (otomastoidită cronică). Examenul radiologic al acestor regiuni osoase evidențiază leziuni litice osoase, relativ bine delimitate, cu margini mai mult sau mai puțin neregulate (fig. 13.15). Leziunea osoasă unică era clasificată de Lichtenstein sub numele de granulom eozinofil.

Leziunile cutanate se întâlnesc la 50% din cazuri, pielea fiind al doilea organ afectat, în ordinea frecvenței. Leziunile pot fi limitate la pielea păroasă a capului, realizând aspect asemănător dermatitei seboreice, sau sunt extinse la plici, trunchi, membre și față. Elementele patologice sunt eritematopapuloase, uneori purpurice (chiar în absența trombocitopeniei) acoperite cu scuame (exantem peteșial, hemoragic și scuamos). Leziuni cutanate cu localizare unică se întâlnesc uneori la sugar, unde pot reprezenta prima manifestare a bolii care evoluează ulterior multisistemic. Vechea denumire a acestei forme clinice era de sindrom Letterer-Siwe (fig. 13.16 A și B).

Tumefacția ganglionilor limfatici (33% din cazuri) realizează limfadenopatie generalizată predominant cervicală, mai ales la copilul mai mare și adolescent (episoade recurente de limfadenopatie). Forma cu leziune solitară se poate prezenta ca adenopatie a regiunii cervicale sau inghinală.

Hepatosplenomegalia a fost raportată variabil de către autori (20-43%), mai ales în formele multisistemice. Hepatomegalia reflectă hipertrofia celulelor Kupffer sau hiperplazia acestora (activarea generală a celulelor sistemului imun). Disfuncția celulară hepatică, care poate fi evidențiată doar în for-

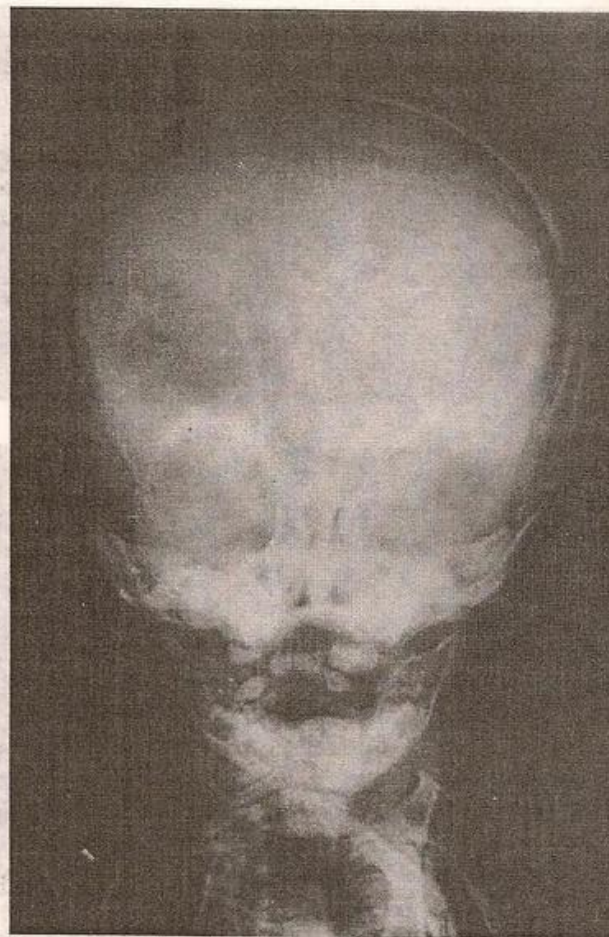


Fig. 13.15 – Histiocitoză cu celule Langerhans, leziuni osoase. Aspect radiologic al oaselor calotei craniene unde se observă leziuni osteolitice multiple, de diferite dimensiuni, cu margini bine delimitate, la un copil în vârstă de 3 ani.

mele sistemice ale sugarului, se poate manifesta ca hiperbilirubinemie, hipoproteinemie, anomalii ale coagulării. Uneori este asociată ascita. Prezența acestor manifestări clinice în momentul diagnosticului întunecă foarte mult prognosticul bolnavului. Splenomegalia poate evolua cu hipersplenism greu de tratat, deoarece atât splenectomia, cât și iradierea splinei sunt de obicei ineficiente.

Leziunile pulmonare se pot întâlni la orice vârstă, dar sunt mai comune în forma multisistemică a sugarului și în a 3-a decadă de viață. Bolnavul prezintă tuse, dispnee, durere toracică, hemoptizie. Radiografia pulmonară evidențiază infiltrat micronodular difuz în ambele câmpuri pulmonare, care prezintă infiltrate interstițiale. În timp, aceste leziuni



A



B

Fig. 13.16 – A și B: Histiocitoză cu celule Langerhans, manifestări cutanate. Leziuni eritematopapuloase, unele cu aspect purpuric, acoperite cu criste de tip dermatită seboreică, la un sugar în vârstă de 4 luni.

evoluează spre aspectul descris clasic drept „fagure de miere”. Lavajul bronhoalveolar poate pune în evidență celule Langerhans. În mod obișnuit acestea se întâlnesc foarte rar prin această tehnică, iar numai prezența lor este insuficientă pentru susținerea diagnosticului. Numai dacă numărul celulelor Langerhans CD1a pozitive depășește 5% se poate aduce în discuție LCH.

Afectarea măduvei osoase este rară și se întâlnește în formele sistemice, multiorganice. În mod normal celulele Langerhans nu se întâlnesc la nivelul măduvei osoase, dar atunci când se dezvoltă extensiv (LCH) induc anemie, trombocitopenie și chiar pancitopenie. Afectarea medulară poate fi evidențiată prin biopsie de măduvă osoasă și nu prin

simplicu aspirat medular. Evidențierea acestei localizări constituie un element de prognostic grav.

Afectarea tractului gastrointestinal se poate manifesta cu vărsături, diaree, încetinirea ritmului de creștere. Afectarea ileonului se soldează cu malabsorbție și enteropatie cu pierdere de proteine.

Timusul este infiltrat cu celule Langerhans, are leziuni nespecifice de involuție, displazie severă și modificări dismorfice, așa cum o dovedesc secțiunile obținute la autopsia bolnavilor decedați cu LCH.

Afectarea sistemului endocrin (29-40%): diabetul insipid este cea mai comună manifestare din cadrul LCH și apare mai frecvent la bolnavii cu afectare osoasă la nivelul oaselor craniului. Invers, orice copil cu diabet insipid va fi evaluat radiologic și tomografic pentru a se exclude prezența unor leziuni litice osoase. Diagnosticul afectării hipotalamice în cazurile cu diabet insipid se poate preciza prin rezonanță magnetică (MRI), care evidențiază îngustarea tije hipotalamohipofizare (mai mult de 2,5 mm). Asocierea unui deficit al hormonului de creștere cu nanism concomitent se întâlnește la mai puțin de 10% dintre bolnavi.

Manifestările sistemice se întâlnesc la 1/3 dintre copiii diagnosticați la vârstă mică și se manifestă prin febră, stagnare ponderală, anorexie, apatie.

Diagnostic. Writing Group of The Histiocystic Society a stabilit în anul 1987 criteriile morfologice, imunohistochimice, electronoptice și clinice obligatorii pentru susținerea diagnosticului de LCH.

În etapa actuală de exigență, diagnosticul pozitiv nu se poate susține fără biopsie efectuată din leziunile cutanate sau după curetarea leziunilor osoase. Rezultatele obținute după lavajul bronhoalveolar sunt considerate discutabile (vezi leziunile pulmonare). Fragmentul biptic va fi colorat inițial cu hematoxilină-eozină și va fi examinat la microscopul optic. Evidențierea celulelor Langerhans, cu nuclei polilobați și incizuri la nivelul membranei nucleare, cromatină granulară, constituie doar un diagnostic preliminar (fig. 13.17). Diagnosticul de certitudine presupune două probe suplimentare de imunohistochimie, și anume ATP-aza și proteina S100 evidențiată prin colorații speciale, precum și identificarea markerului CD1a, considerat caracteristic histiocitelor Langerhans. Etapa finală de diagnostic presupune un examen al fragmentului biptic la microscopul electronic, cu evidențierea granulelor Birbeck. Așa cum s-a arătat, acestea sunt niște structuri tubulare cu perete pentalaminar, cu o formațiune ter-

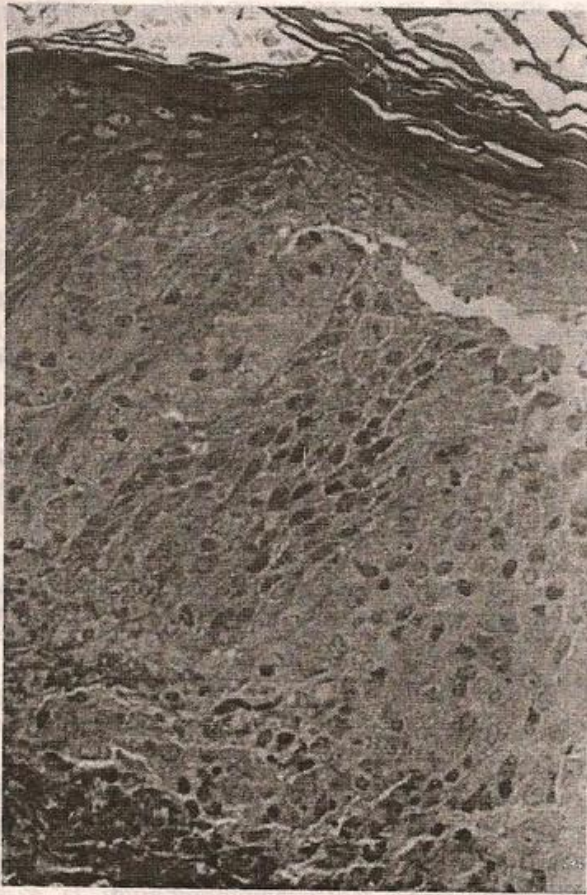


Fig. 13.17 - Histiocitoză cu celule Langerhans, aspect histologic al pielii (HE $\times 200$). Infiltrat intradermic cu celule histiocitare mari mononucleare și numeroase celule inflamatorii.

minală dilatată cu aspect de „rachetă de tenis“ (fig. 13.18, 13.19, 13.20). Doar parcurgerea celor trei trepte de diagnostic asigură corectitudinea diagnosticului, fără de care formularea prognosticului și propunerea unei scheme terapeutice nu este posibilă.

Prognostic. Depinde de vârsta bolnavului în momentul diagnosticului și de numărul organelor afectate. O singură localizare și vârsta mare a pacientului (adolescent, de exemplu) este considerat un element de prognostic bun. Prognosticul este sever la sugarul sau copilul mic cu multiple leziuni organice și disfuncție multisistemică. Aceste forme clinice pot avea evoluție fatală. Este esențială încadrarea bolnavilor în această subgrupă, de aceea supravegherea activă la interval de 1-6 luni se impune pentru a surprinde extensia leziunilor și la alte



Fig. 13.18 - Celulă Langerhans, microscopie electronică ($\times 14820$). Nucleul are formă neregulată, prezintă o incizură adâncă; se identifică granule Birbeck caracteristice (săgeata). (Laboratorul Catedrei de Histologie și Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, București.)

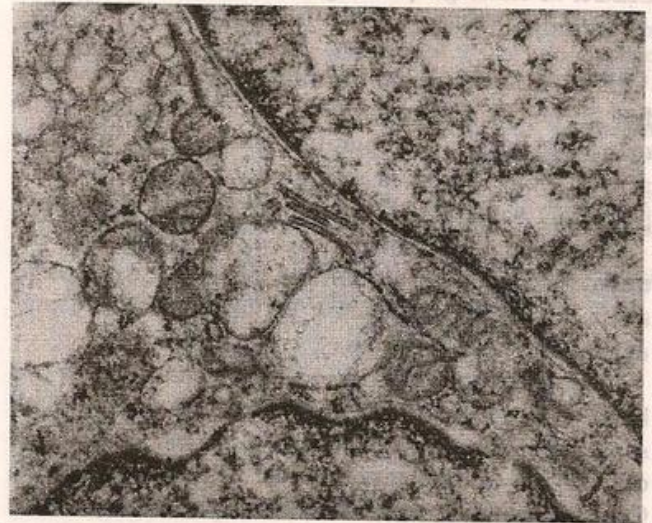


Fig. 13.19 - Celulă Langerhans - detaliu microscopie electronică ($\times 27950$). Granule Birbeck răspândite prin organele celulare. (Laboratorul Catedrei de Histologie și Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, București.)

organe. Sunt publicate în literatură numeroase protocoale de supraveghere activă a cazurilor de LCH și intervalul la care se impune reevaluarea, care variază de la 1 la 6 luni!



Fig. 13.20 – Celulă Langerhans – detaliu al granulelor Birbeck, microscopie electronică ($\times 54600$). Se observă forma tubulară și structura pentalaminită a granulelor Birbeck. (Laboratorul Catedrei de Histologie și Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, București.)

Evaluările curente presupun hemoleucogramă, funcție hepatică, osmolaritatea urinei, radiografii pulmonare și osoase, radiografii dentare panoramice, în general „supravegherea scheletului”, tomografie computerizată sau/și MRI al axului hipotalamohipofizar.

Se acceptă că leziunile unice, de exemplu la os, trebuie considerate în general benigne și se poate spera la regresie spontană a lor în interval de săptămâni, luni sau chiar ani.

Sechelele tardive depind de forma clinică de boală și istoria naturală a acesteia. Se consideră că sunt mai puțin grave decât se așteptase anterior și oricum ele nu afectează decât 30-50% din cazuri. Cele mai comune sunt diabetul insipid, tulburările de creștere în înălțime, sechelele ortopedice, probleme neurologice și afectarea calităților intelectuale. Există date care susțin că diabetul insipid rezidual se întâlnește la numai 15% din cazuri dacă copiii au fost supuși polichimioterapiei sistemice, față de 36% incidență dacă tratamentul a fost doar conservator. Tratamentul cu etoposid (inhibitor de topoizomereză) ar conduce la boli neoplazice secundare, așa cum a fost raportat recent (risc leucemogenic!).

TABELUL 13.LXIII

CLASIFICAREA HISTIOCITOZELOR CU CELULE LANGERHANS ÎN FUNCȚIE DE NUMĂRUL ORGANELOR AFECTATE

(după Egeler R.M. și D'Angio G.J., 1995, modificat)

- I. Histiocitoză cu celule Langerhans, formă localizată.
 - a. Rash cutanat, confirmat prin biopsie de piele, fără alte sedii de manifestare a bolii.
 - b. Leziuni monoostotice, cu sau fără diabet insipid asociat, afectare ganglionară de vecinătate cu rash cutanat.
 - c. Leziuni polioostotice (afectare concomitentă a mai multor oase sau mai mult de două leziuni litice la un singur os), cu sau fără diabet insipid, afectare ganglionară de vecinătate sau rash cutanat.
- II. Histiocitoză cu celule Langerhans, formă extensivă.
 - a. Afectarea organelor viscerale, cu sau fără leziuni osoase asociate, diabet insipid, afectare ganglionară de vecinătate și/sau rash cutanat, dar fără semne de disfuncție organică a oricăruia din următoarele organe: plămân, ficat, sistem hematopoietic.
 - b. Afectarea organelor viscerale, cu sau fără leziuni osoase asociate, diabet insipid, afectarea ganglionilor limfatici din vecinătate și/sau rash cutanat, dar asociată cu disfuncție organică a oricăruia din următoarele organe: plămân, ficat, sistem hematopoietic.

Tratament. Depinde de extensia bolii (numărul organelor afectate) (tabelul 13.LXIII).

Formele localizate au prognostic bun cu remisiune spontană în cele mai multe cazuri (os, piele). Prima treaptă de tratament constă în administrare de *corticoizi topic*. Dacă leziunile nu se remit, se poate încerca chimioterapie sistemică „blândă”. Azot-muștar în aplicații topice sau iradierea locală au condus la rezultate în unele forme.

Dacă o leziune unică osoasă se însoțește de durere vie, deformare a regiunii, fractură în os patologic, pierderea dinților definitiv, surditate prin afectarea osului temporal, se impun infiltrații intralezionale cu corticoizi după curățarea leziunii, radioterapie locală în doze mici (150 cGy/zi, timp de 4 zile). Tratamentul bolnavului cu leziuni osoase multiple nu diferă de cele arătate anterior, deoarece supravegherea activă a demonstrat regresia spontană a leziunilor, fără terapie sistemică, în peste 50% din cazuri.

Formele extensive de LCH primesc tratament diferențiat în funcție de numărul organelor afectate și disfuncția acestora. Unii autori recomandă într-o primă etapă corticoterapie sistemică: prednison 2 mg/kg/zi timp de 6 săptămâni, urmat de o cură de 1 mg/kg/zi timp de alte 4 săptămâni și apoi cură discontinuă de prednison. Această recomandare va fi făcută bolnavilor cu formă multisistemică de LCH, dar fără disfuncție organică multiplă.

Pentru formele multiorganice cu disfuncție severă (afectare pulmonară + afectarea măduvei osoase + afectare hepatosplenică + piele + os) se recomandă chimioterapie sistemică, mono- sau polichimioterapie. Una din scheme prevede vinblastină intravenos o dată pe săptămână în doză de 0,15 mg/kg. Doza se crește progresiv cu 0,05 mg/kg până la apariția leucopeniei. Doza se repetă de 6 ori. Unii autori asociază de la început și corticoterapie sistemică (vezi mai sus).

Alte propuneri terapeutice se referă la clorambucil ca agent terapeutic unic, 5 mg/m²/zi timp de 8 săptămâni, cu scăderea dozei la jumătate pentru etapa ulterioară. S-au mai propus ciclofosamidă, metotrexat, mercaptopurină, vincristină și mai recent etoposid. Oricum, rezultate favorabile nu se obțin decât în 50-60% din cazuri. Din anul 1991 se studiază, într-un protocol internațional, avantajele terapiei cu vinblastină versus etoposid în tratamentul LCH, dar rezultatele nu au fost încă publicate.

Diabetul insipid se tratează substitutiv cu desmopresină (vezi capitolul 19 „Boli endocrine în pediatrie”).

Cele mai recente publicații propun tratament cu ciclosporină pentru formele multisistemice cu disfuncție organică multiplă care nu răspund la terapie convențională. Ciclosporina are efecte imunosupresive și imunomodulatorii de inhibare selectivă a răspunsului imun celular și de temperare a eliberării de citokine. Există raportări privind efectul favorabil a 2-clorodezoxiadenozinei și al terapiei cu anticorpi monoclonali, variantă terapeutică care pare a se impune în viitor.

Bibliografie

- EGELER R.M., NESBIT M.E.Jr.: Current concepts and treatment in Langerhans histiocytosis. In Voute P.A., Barrett A., Lemerle J. (eds.): *Cancer in children: clinical management*, ed. a 3-a Springer-Verlag, Heidelberg, 1992, p. 162-72.
- EGELER R.M., D'ANGIO G.J.: Langerhans cell histiocytosis. *J. Pediatr.* 1995; 127(1):1-11.
- FAVARA B.E., JAFFE R.: The histopathology of Langerhans cell histiocytosis. *Br. J. Cancer (Suppl.)* 1994 (Sep.); 23:517-23.
- IONESCU N., TOMA CARMEN, CIOFU E., POPESCU M., LASCU VIORICA: Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Report with a Light Microscopic and Ultrastructural Study. *Rom. J. Morphol. Embriol.* 1996, (XLII); 3-4:225-34.
- JOHNO M., OISHI M., KOHMARUM M., ZOSHIMURA K., ONO T.: Langerhans cell histiocytosis presenting as a varicelliform eruption over the entire skin. *J. Dermatol.* 1994 (mar); 21(3):197-204.
- KANNOURAKIS G., ABBAS A.: The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Br. J. Cancer* 1994; 70(SXXXIII):S37-S40.
- LADISCH S.: Histiocytosis Syndromes of Childhood. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Arvin A.M. (eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Co., 1996, p. 1997-99.
- LAHEY M.E.: Histiocytosis X: an analysis of prognostic factors. *J. Pediatr.* 1975; 87:184-9.
- MIERAU G.W.: Intranuclear Birbeck granules in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr. Pathol.* 1994 (Nov-Dec); 14(6): 1051-54.
- MIERAU G.W., WILLS E.J., STEELE P.O.: Ultrastructural studies in Langerhans cell histiocytosis: a search for evidence of viral etiology. *Pediatr. Pathol.* 1994 (Sep.-Oct.); 14(5): 895-904.
- WILLMAN C.L., BUSQUE L., GRIFFITH B.B.: Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X): a clonal proliferative disease. *New Engl. J. Med.* 1994; 331: 154-60.
- YU R.C., CHU C., BULUWELA L., CHU A.C.: Clonal proliferation of Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994; 343 (8900):767-68.
- ***: Writing Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis Syndrome in Children. *Lancet* 1987; I (8526):208-9.